

Université de Montréal

Effets de l'administration d'un antagoniste du récepteur des minéralocorticoïdes
durant la gestation chez la rate

Par
Véronique Houde

Programme de sciences biomédicales
Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès Sciences (M.Sc.)
en sciences biomédicales

Décembre 2006

© Véronique Houde, 2006



W

4

U58

2007

v. 106

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal

Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Effets de l'administration d'un antagoniste du récepteur des minéralocorticoïdes
durant la gestation chez la rate

Présenté par :

Véronique Houde

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dre Josette Noël :	Président-rapporteur
Dre Michèle Brochu :	Directrice de recherche
Dr Tony Antakly :	Membre du jury

RÉSUMÉ

Au cours de la grossesse, des augmentations du volume circulant et de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) sont observées. Ceci entraîne normalement une hausse de la pression artérielle aussi bien chez les hommes que chez les femmes non enceintes. Cependant, durant la grossesse, ces changements sont accompagnés d'une diminution paradoxale de la pression artérielle. D'autre part, la pré-éclampsie, pathologie qui touche de 6 à 10% des grossesses, est caractérisée par une baisse de l'activité du SRAA et une élévation de la pression artérielle. Ces observations contribuent à entretenir une confusion face au rôle du SRAA durant la grossesse. Afin de déterminer le rôle du SRAA durant la gestation, le laboratoire d'accueil a modulé son activité par des modifications de la quantité de sodium ingérée. Ainsi, il a été démontré qu'une augmentation de l'ingestion de sodium réduit l'activité rénine plasmatique et les niveaux d'aldostérone sérique et prévient la baisse de pression artérielle associée à la gestation. Par contre, la suractivation du SRAA par une diète faible en sodium n'a pas entraîné de changement de pression artérielle chez les rates gestantes. Afin de dissocier les composantes du SRAA, le présent travail de maîtrise avait pour but d'évaluer le rôle du récepteur des minéralocorticoïdes (MR), et de l'aldostérone, comme élément de ce système et de déterminer son implication dans les changements associés à la gestation. Notre hypothèse de travail est que l'antagonisme des MR entraînera une hausse de la pression artérielle chez les rates gestantes ou du moins empêchera sa baisse. Les rates gestantes ont reçu du canrénoate de potassium (CP), un antagoniste des MR, pendant la dernière semaine de gestation sur trois, et pendant une période équivalente pour les rates non-gestantes. Aucun changement de l'activité rénine plasmatique et des niveaux d'aldostérone sérique n'a été noté suite au traitement au CP. Chez les rates non-gestantes, la seule conséquence du traitement au CP est une hausse de la consommation d'eau. Par contre, chez les rates gestantes, nous avons observé que le CP amplifie la baisse de pression artérielle, réduit la balance hydrique et diminue l'urée urinaire. En conclusion, nos résultats démontrent donc que les rates gestantes sont plus sensibles au CP. Les MR n'ont pas un rôle dans la baisse de pression artérielle au cours de la gestation, mais ils sont probablement impliqués dans son maintien. Le mécanisme d'action en cause pourra être évalué par des études *in vitro* de signalisation des MR dans le cœur, les reins et les vaisseaux provenant de rates gestantes.

Mots-clés : grossesse, pré-éclampsie, pression artérielle, système rénine-angiotensine-aldostérone, aldostérone

ABSTRACT

During pregnancy, plasma volume and renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) activity increase. This normally results in higher arterial blood pressure in men and nonpregnant women. Nevertheless, during pregnancy, these changes are paradoxically accompanied by a lower arterial blood pressure. On the other hand, preeclampsia, a pathology affecting 6 to 10% of all pregnancies, is characterized by a decreased RAAS activity and an elevation of arterial blood pressure. This leads to confusion about the role of RAAS in pregnancy. To try unravelling the role of RAAS in the decrease of arterial blood pressure in pregnancy, its activity was modulated by different sodium intakes. A sodium supplementation leads to decreased plasma renin activity and aldosterone levels and prevents the pregnancy-induced decrease in arterial blood pressure. However, RAAS overactivation by a low-sodium diet given to pregnant rats does not lead to a modification of arterial blood pressure. The purpose of the present work was to evaluate the role of the mineralocorticoid receptor (MR) as part of RAAS and its implication in the changes associated with pregnancy. Our hypothesis is that MR antagonism causes an elevation of arterial blood pressure in pregnant rats or at least prevents its decrease. Pregnant rats received potassium canrenoate (CP), a MR antagonist, during the last week of gestation out of three. Nonpregnant rats were treated during an equivalent period. Plasma renin activity and aldosterone levels were not altered by CP treatment. In nonpregnant rats, CP solely induced an increase in water intake. However, during gestation CP exacerbated the decrease of arterial blood pressure, reduced the water balance and decreased urea in urine. In conclusion, these results suggest that pregnant rats are more sensitive to CP treatment. Moreover, MR does not have a role in the decrease in arterial blood pressure associated with pregnancy, but might be implicated in its upholding. Furthermore, the mechanism could be evaluated by studying *in vitro* MR pathways in heart, kidneys and vessels of pregnant rats.

Key words: pregnancy, preeclampsia, arterial blood pressure, renin-angiotensin-aldosterone system, aldosterone

TABLE DES MATIÈRES

Page de présentation du mémoire	i
Page de présentation du jury	ii
Résumé et mots-clés	iii
Abstract and key words	iv
Table des matières	v
Liste des figures	vii
Liste des abréviations	ix
 1. INTRODUCTION	 1
1.1. Rein : Structure et fonctions	2
1.1.1. Morphologie générale	2
1.1.2. Fonctions du néphron : filtration glomérulaire, réabsorption et sécrétion tubulaires	4
1.1.3. Transport tubulaire du sodium et régulation hormonale de la fonction rénale	6
1.1.4. Homéostasie électrolytique et régulation du volume extracellulaire	8
1.2. Système cardiovasculaire et régulation de la pression artérielle	9
1.2.1. Cœur : anatomie et histologie	9
1.2.2. Vaisseaux sanguins : anatomie et histologie	10
1.2.3. Contrôle de la pression artérielle	11
1.2.3.1. Débit cardiaque	11
1.2.3.2. Résistance vasculaire périphérique	13
1.2.3.3. Senseurs de la pression artérielle et contrôle central	14
1.3. L'aldostérone et ses récepteurs	15
1.3.1. Synthèse de l'aldostérone	15
1.3.2. Régulation de la synthèse de l'aldostérone	15
1.3.2.1. Angiotensine II	17
1.3.2.2. Ion potassique	19
1.3.2.3. Hormone adrénocorticotrophe	19
1.3.2.4. Autres	20
1.3.3. Récepteurs de l'aldostérone	21

1.3.3.1.	Récepteur des glucocorticoïdes	21
1.3.3.2.	Récepteur des minéralocorticoïdes	22
1.3.4.	Mécanismes pré-récepteurs qui différencient les actions minéralo-corticoïdes et glucocorticoïdes	25
1.3.4.1.	Transcortine	26
1.3.4.2.	11 β -hydroxystéroïde déshydrogénases	26
1.3.5.	Mécanismes post-récepteurs qui différencient les actions minéralo-corticoïdes et glucocorticoïdes	28
1.4.	Grossesse	29
1.4.1.	Adaptations maternelles à la grossesse	29
1.4.2.	Placenta	31
1.4.3.	Hypertension de grossesse et pré-éclampsie	33
1.4.4.	Gestation chez la rate et modèles de pré-éclampsie	34
1.5.	Hypothèse de travail et objectifs	36
2.	<u>MATÉRIEL ET MÉTHODES</u>	38
2.1.	Animaux et protocole d'étude	39
2.2.	Mesures physiologiques	39
2.3.	Récolte des échantillons et analyse	39
2.4.	Analyses statistiques	40
3.	<u>RÉSULTATS</u>	42
3.1.	Pression artérielle systolique	43
3.2.	Caractérisation physiologique des animaux	44
3.3.	Activité du système rénine-angiotensine-aldostérone et concentration de la corticostérone	46
3.4.	Paramètres fœtaux et placentaires	47
3.5.	Paramètres plasmatiques	48
3.6.	Paramètres urinaires	50
4.	<u>DISCUSSION</u>	52
5.	<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	63
6.	<u>REMERCIEMENTS</u>	79

LISTE DES FIGURES

Figure 1.	L'anatomie rénale.	3
Figure 2.	La morphologie du néphron.	4
Figure 3.	L'anatomie du cœur.	10
Figure 4.	La stéroïdogénèse dans la surrénale humaine.	16
Figure 5.	Le système rénine-angiotensine.	17
Figure 6.	La régulation de la synthèse d'aldostérone synthase par l'angiotensine II.	18
Figure 7.	La régulation de la synthèse d'aldostérone synthase par l'ion potassique.	20
Figure 8.	Structure cristalline du domaine de liaison au ligand du récepteur des minéralocorticoïdes lié à l'aldostérone et à la progestérone.	22
Figure 9.	Les actions épithéliales de l'aldostérone sur le transport du sodium.	24
Figure 10.	La conversion du cortisol en cortisone par la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase type 2.	27
Figure 11.	L'échange des précurseurs de stéroïdes entre le fœtus et le placenta.	33
Figure 12.	Comparaison entre la grossesse humaine et la gestation chez la rate.	35
Figure 13.	Effet du traitement au canrénoate de potassium sur la pression artérielle systolique des rates non-gestantes et gestantes.	43
Figure 14.	Effets du traitement au canrénoate de potassium et de la gestation sur la consommation d'eau et de nourriture, la prise de poids ainsi que sur le poids corporel et le poids relatif des organes des rates non-gestantes et gestantes.	45
Figure 15.	Effets du traitement au canrénoate de potassium et de la gestation sur l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone et la concentration sérique de corticostérone des rates non-gestantes et gestantes.	46
Figure 16.	Effets du traitement au canrénoate de potassium sur la moyenne des poids des placentas des rates gestantes ainsi que sur le poids des bébés et le nombre de bébés.	47
Figure 17.	Effets du traitement au canrénoate de potassium et de la gestation sur les concentrations plasmatiques d'électrolytes, d'urée, de créatinine et d'hématocrite des rates non-gestantes et gestantes.	49

Figure 18. Effets du traitement au canrénoate de potassium et de la gestation sur la prise d'eau, le volume urinaire, la balance hydrique et les concentrations urinaires d'électrolytes, d'urée, de créatinine et de protéines des rates non-gestantes et gestantes au jour 20.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

3 β -HSD : 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase

11 β -HSD : 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase

11 β -HSD1 : 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase type 1

11 β -HSD2 : 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase type 2

ACTH : hormone adrénocorticotrope (*adrenocorticotrophic hormone*)

ACE : enzyme de conversion de l'angiotensine (*angiotensin converting enzyme*)

ADN : acide désoxyribonucléique

AMPc : adénosine monophosphate cyclique

AF-1 : domaine de fonction d'activation de type 1 (*activation function 1 domain*)

AF-2 : domaine de fonction d'activation de type 2 (*activation function 2 domain*)

ANGI : angiotensine I

ANGII : angiotensine II

ANOVA : analyse factorielle de variance

ANP : peptide natriurétique de l'oreillette (*atrial natriuretic peptide*)

AP-1 : protéine activatrice type 1 (*activating protein 1*)

ARNm : acide ribonucléique messenger

Asn : asparagine

AT₁R : récepteur à l'angiotensine II de type 1

ATP : adénosine triphosphate

AVP : arginine vasopressine (*arginine vasopressin*)

BNP : peptide natriurétique du cerveau (*brain natriuretic peptide*)

C : carbone

Ca²⁺ : ion calcique

CAMK : calmoduline kinase

CBG : transcortine (*cortisol binding globulin*)

CHIF : facteur induit par les corticostéroïdes (*corticosteroid hormone induced factor*)

Cl⁻ : ion chlorure

CNP : peptide natriurétique de type C (*C-type natriuretic peptide*)

CRH : hormone de libération de la corticotrophine (*corticotropin-releasing hormone*)

CP : canrénate de potassium

CYP : cytochrome P450

CYP11A : cytochrome P450 *cholesterol side chain cleavage enzyme*, première enzyme de la stéroïdogénèse, responsable de la transformation du cholestérol en prégnénolone

CYP11B1 : cytochrome P450 11 β -hydroxylase

CYP11B2 : cytochrome P450 aldostérone synthase

CYP17 : cytochrome P450 17 α -hydroxylase

CYP21 : cytochrome P450 21 β -hydroxylase

DAG : diacylglycérol

DHEA : déhydroépiandrostérone (*dehydroepiandrosterone*)

DOC : 11-déoxycorticostérone

ENaC : canal sodique épithélial (*epithelial sodium channel*)

ERK : kinase régulée par des signaux extracellulaires (*extracellular signal-regulated kinase*)

GnRH : gonadolibérine (*gonadotropin-releasing hormone*)

GR : récepteur des glucocorticoïdes (*glucocorticoid receptor*)

hCG : gonadotrophine chorionique humaine (*human chorionic gonadotropin*)

HRE : élément de réponse à l'hormone (*hormone response element*)

Hsp90 : protéine de choc thermique de 90 kDa (*heat shock protein 90*)

IP₃ : inositol triphosphate

K⁺ : ion potassique

Na⁺ : ion sodique

Na⁺/K⁺ ATPase : pompe sodium-potassium dépendante de l'ATP

Nedd 4-2 : protéine 4-2 exprimée dans les cellules précurseurs neuronales diminuée lors du développement (*neural precursor cell-expressed, developmentally down-regulated protein 4-2*)

NF κ B : facteur nucléaire κ B (*nuclear factor κ B*)

NHE1 : isoforme 1 des échangeurs Na⁺/H⁺ (*Na⁺/H⁺ exchanger 1*)

NO : monoxyde d'azote (*nitric oxide*)

NPR-A : récepteur des peptides natriurétiques de type A (*natriuretic peptide receptor A*)

MR : récepteur des minéralocorticoïdes (*mineralocorticoid receptor*)

NAD : nicotinamide adénine dinucléotide

NADP : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

PKC : protéine kinase dépendante des phosphoinositides (*phosphoinositide-dependent protein kinase*)

PKC : protéine kinase C

PLC : phospholipase C

PI3K : phosphatidylinositol 3-kinase

PRA : activité rénine plasmatique (*plasma renin activity*)

RALES : (*Randomized Aldactone Evaluation Study*)

RAP46 : la protéine de 46 kDa associée à un récepteur (*receptor-associating protein of approximately 46 kDa*)

REL : réticulum endoplasmique lisse

ROMK : canal potassique de la médulla externe rénale Kir1.1 (*renal outer-medullary potassium channel Kir 1.1*)

SNA : système nerveux autonome

SNC : système nerveux central

SNP : système nerveux parasympathique

SNS : système nerveux sympathique

Sgk : kinase induite par le sérum et les glucocorticoïdes (*serum/glucocorticoid induced kinase*)

Sgk1 : kinase induite par le sérum et les glucocorticoïdes type 1 (*serum/glucocorticoid induced kinase 1*)

SRAA : système rénine-angiotensine-aldostérone

StAR : protéine régulatrice aiguë de la stéroïdogénèse (*steroidogenic acute regulatory protein*)

STAT : transducteur de signal et activateur de transcription (*signal transducers and activators of transcription*)

T₄ : thyroxine

UT-A1 : isoforme A1 des transporteurs de l'urée (*urea transporter type A1*)

VDCC : canal calcique dépendant du voltage (*voltage-dependant calcium channel*)

VIP : peptide intestinal vasoactif (*vasoactive intestinal peptide*)

VSMC : cellule du muscle lisse vasculaire (*vascular smooth muscle cell*)

1. INTRODUCTION

La grossesse est une condition qui, malgré sa grande fréquence, reste mystérieuse quant à la régulation de la pression artérielle. En effet, on observe chez la femme enceinte des augmentations du volume circulant et de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) et malgré tout, la pression artérielle diminue. La pré-éclampsie, une condition pathologique qui touche 6 à 10% des grossesses, est caractérisée par une hausse de la pression artérielle et une moindre activation du SRAA. Au laboratoire, nous avons inhibé le SRAA par un supplément sodique chez la rate gestante, ce qui a empêché la baisse de pression artérielle normalement observée au cours de la gestation. Avec ce projet de maîtrise, nous déterminons l'implication de l'aldostérone, une composante du SRAA, par sa liaison au récepteur des minéralocorticoïdes (MR ; *mineralocorticoid receptor*) dans la régulation de la pression artérielle durant la gestation.

La revue de littérature suivante amènera le lecteur à saisir la physiologie des organes impliqués dans la régulation de la pression artérielle : le rein, le cœur et les vaisseaux sanguins. Par la suite, une synthèse des connaissances récentes sur l'aldostérone et ses récepteurs sera abordée. Finalement, la physiologie de la grossesse sera décrite.

1.1. REIN : STRUCTURE ET FONCTIONS

Le rein est un organe d'une importance primordiale puisqu'il assure la fonction de filtrer le plasma afin de conserver les éléments essentiels et d'éliminer les déchets. Ce faisant, il régule la composition et le volume plasmatique. Mis à part la grosseur et le poids, le rein est similaire chez l'humain et le rat, ce qui suit s'applique donc aux deux espèces.

1.1.1. MORPHOLOGIE GÉNÉRALE

Les reins se retrouvent derrière le péritoine. Une capsule fibreuse les entoure (figure 1). Le hile rénal est à la surface du rein et l'artère rénale, la veine rénale, les vaisseaux lymphatiques, les nerfs et l'uretère y passent. L'organe est constitué d'une région externe, le cortex, et d'une région interne, la médulla. Dans la médulla, il y a des pyramides qui sont des structures coniques dont la base est située à la jonction du cortex et de la médulla alors que le sommet forme une papille qui se projette dans le bassinnet. Quant à lui, le bassinnet est structuré en forme d'entonnoir constitué de calices majeurs et mineurs. L'uretère origine du bassinnet et va joindre la vessie, alors que l'urètre permet l'excrétion de l'urine de la vessie vers l'extérieur de l'organisme (104).

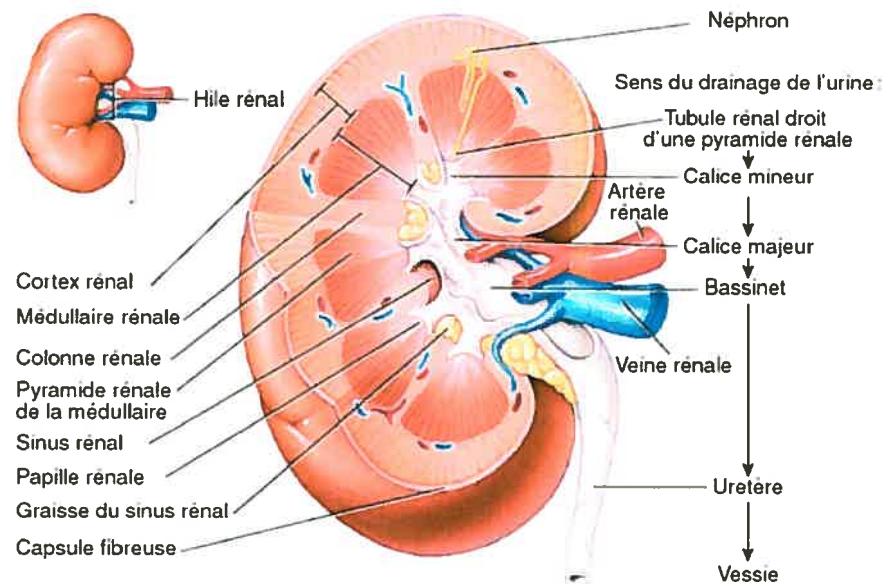


Figure 1. L'anatomie rénale.
Adapté de Tortora GJ (228).

La circulation rénale est un système porte qui est constitué de deux réseaux de capillaires : les capillaires glomérulaires suivis par les capillaires péri-tubulaires dans le cortex ou les *vasa recta* dans la médulla. Le réseau glomérulaire est principalement impliqué dans la filtration alors que les vaisseaux péri-tubulaires participent à la réabsorption. Les artéioles afférentes (pré-glomérulaires) et efférentes (post-glomérulaires) sont les principaux sites de résistance vasculaire dans les reins (102; 110).

L'innervation du rein provient du ganglion coeliaque et passe par le plexus rénal avant d'entrer dans le hile rénal. Il appartient au système nerveux sympathique (SNS) et innerve les branches principales de l'artère rénale et les artéioles afférentes et efférentes. La norépinéphrine libérée agit surtout au niveau de récepteurs α_1 -adrénergiques dans le muscle lisse vasculaire et permet la vasoconstriction. Les neurotransmetteurs circulants [épinéphrine et norépinéphrine] provenant de la médullosurrénale peuvent également activer les récepteurs adrénergiques (102; 228).

Le néphron est l'unité fonctionnelle du rein (figure 2). La première section, le corpuscule rénal, est constituée du glomérule et de la capsule de Bowman par laquelle le plasma filtré par le glomérule passe vers le tubule rénal. La deuxième partie du néphron, le tubule rénal, peut être séparée en plusieurs sections : le tubule contourné proximal, l'anse de Henlé, et le tubule contourné distal. Plusieurs tubules distaux déversent leur contenu dans un tubule collecteur. Plusieurs segments du tubule reçoivent une innervation adrénergique. Les récepteurs α_1 -adrénergiques peuvent également être stimulés par les catécholamines circulantes (104; 228).

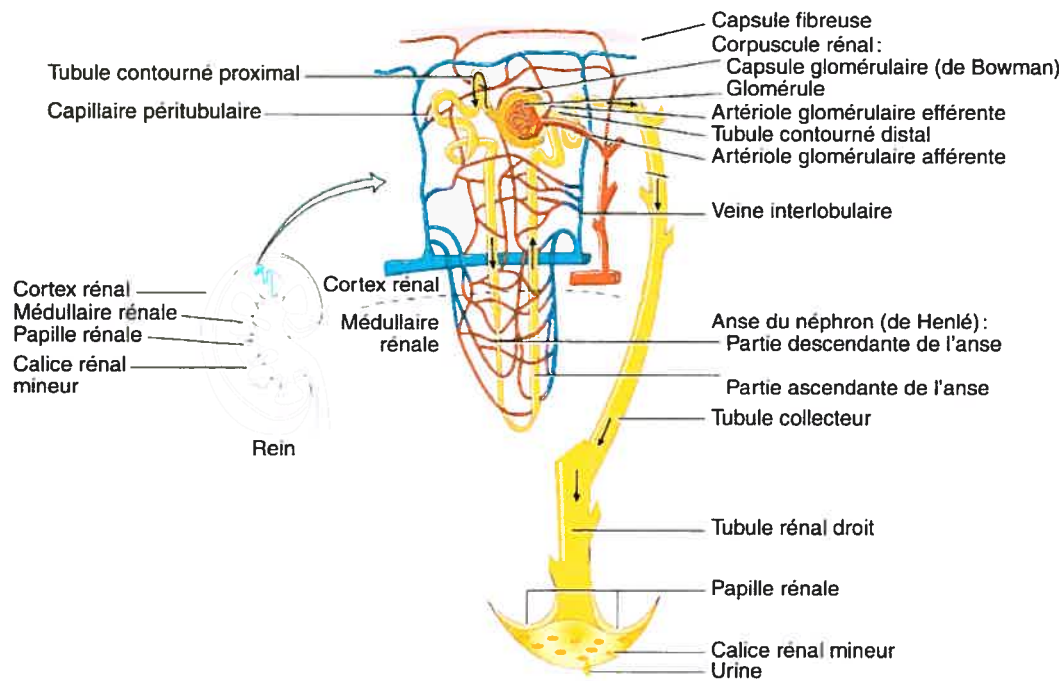


Figure 2. La morphologie du néphron.
Adapté de Tortora GJ (228).

1.1.2. FONCTIONS DU NÉPHRON : FILTRATION GLOMÉRULAIRE, RÉABSORPTION ET SÉCRÉTION TUBULAIRES

Lorsque le sang est filtré par les glomérules rénaux, il doit passer à travers trois couches successives : l'endothélium vasculaire, la membrane basale glomérulaire et l'épithélium de la capsule de Bowman. La filtration glomérulaire dépend de la perméabilité des glomérules aux différentes molécules ainsi que des gradients de pression hydrostatique et oncotique. Plus une molécule est grosse, chargée négativement et rigide, plus elle aura de la difficulté à traverser la barrière. Le gradient de pression hydrostatique représente la différence de pression entre le capillaire glomérulaire et la capsule de Bowman (le tubule proximal). Il favorise l'écoulement du filtrat vers le

tubule rénal. Le gradient de pression oncotique, qui empêche la filtration glomérulaire, dépend des protéines plasmatiques. Le liquide reste dans le capillaire glomérulaire afin de diluer les protéines, car normalement peu de protéines se trouvent du côté du tubule rénal. La pression hydrostatique doit être plus élevée que la pression oncotique pour permettre l'écoulement du filtrat vers la capsule de Bowman (105).

La réabsorption et la sécrétion tubulaires sont des mécanismes qui permettent le transport de substances entre le liquide tubulaire et les capillaires péritubulaires dans le cortex rénal et les *vasa recta* dans la médulla. Les substances peuvent traverser les cellules tubulaires rénales par deux voies : transcellulaire et paracellulaire. Lorsque les substances traversent les membranes apicales qui bordent la lumière tubulaire et les membranes basolatérales qui longent les espaces intercellulaires latéraux et l'espace péritubulaire, on parle de voie transcellulaire. Ce type de transport est actif et nécessite donc de l'adénosine triphosphate (ATP). La voie paracellulaire nécessite que la substance se déplace entre les cellules tubulaires dans les espaces intercellulaires latéraux et à travers les jonctions serrées. Celles-ci sont perméables à divers degrés aux substances, dépendant de leur charge et de leur poids moléculaire. Le transport de substances par cette voie ne nécessite pas de dépense d'énergie puisque celui-ci se fait selon le gradient transépithélial de concentration ou le potentiel électrique (103).

Le transport des molécules peut être soit passif ou actif. Dans le cas du transport passif simple, des substances petites et neutres telles que l'oxygène, le dioxyde de carbone, l'ammoniac et l'urée traversent une membrane lipidique selon leur gradient de concentration. Elles ne nécessitent pas de protéines de transport membranaire ni d'ATP. Lorsque des solutés tels que des petits ions chargés, par exemple l'ion sodique (Na^+), ou des plus grosses molécules neutres, comme le glucose, ne peuvent traverser facilement la bicouche lipidique de la membrane cellulaire et qu'ils nécessitent un canal ou un transporteur, on parle de transport passif facilité. Il s'agit d'un mécanisme saturable, spécifique à une substance et qui ne requiert pas d'énergie. D'autre part, le transport actif d'une substance hydrosoluble contre son gradient électrochimique requiert de l'énergie métabolique sous forme d'ATP. Le transport actif est primaire ou secondaire selon qu'il utilise directement ou non de l'ATP. Ce mécanisme est saturable et est spécifique à une substance. Deux ou plusieurs molécules traversent en même temps la membrane avec l'aide de la même protéine membranaire. Dans le transport actif secondaire, une substance se déplace passivement selon son gradient

électrochimique alors que l'autre le fait contre son gradient. Le cotransport des molécules dans le même sens à travers la membrane se nomme symport, alors que le cotransport de molécules dans des directions opposées se nomme antiport (103).

Étant donné que certains composés sont filtrés et ne doivent pas être éliminés, la réabsorption devient nécessaire. La substance passe du liquide tubulaire au sang. L'exemple le plus flagrant est l'eau. Le volume d'eau filtré par minute est 125 mL chez l'humain ce qui indique qu'en très peu de temps, tout notre plasma serait éliminé. C'est pourquoi les reins en réabsorbent plus de 99%. La situation est semblable pour plusieurs substances telles que le Na^+ , l'ion chlorure (Cl^-), l'ion bicarbonate, et plus encore. Tous les segments du néphron sont impliqués dans la réabsorption à divers degrés. La réabsorption fine se produit dans les segments distaux du néphron. La sécrétion, quant à elle, permet à une substance qui n'a pas été filtrée par le glomérule d'atteindre le liquide tubulaire à partir du plasma. Tout comme pour la réabsorption, tous les segments du néphron participent à la sécrétion (103).

1.1.3. TRANSPORT TUBULAIRE DU SODIUM ET RÉGULATION HORMONALE DE LA FONCTION RÉNALE

Le néphron en entier est impliqué dans la réabsorption du Na^+ . L'énergie nécessaire pour le transport du Na^+ est fournie par la pompe sodium-potassium dépendante de l'ATP (Na^+/K^+ ATPase) de la membrane basolatérale. La plus grande quantité de Na^+ est réabsorbée dans le tubule proximal. L'action de la Na^+/K^+ ATPase assure une sortie de Na^+ entraînant une baisse de la concentration de Na^+ intracellulaire. Ce gradient électrochimique de Na^+ constitue la force qui permet le symport ou l'antiport de plusieurs ions et molécules soient : le proton, le glucose, les acides aminés, le phosphate, le sulfate, le lactate. Le Na^+ emprunte également la voie paracellulaire [pour une revue (106)].

L'anse de Henlé descendante ne réabsorbe que l'eau, ce qui concentre le liquide tubulaire. D'autre part, le cotransporteur $\text{Na}^+/\text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$ présent dans l'anse de Henlé ascendante permet la réabsorption de Na^+ et de Cl^- mais il n'y a pas de réabsorption d'eau, ce qui conduit à une hypertonicité du milieu interstitiel. Pour cette raison, on appelle ce segment le segment diluteur du néphron. Cet environnement hypertonique facilite donc la réabsorption de l'eau dans la partie descendante de l'anse par osmose. L'eau est aussi réabsorbée de la même manière par le tubule collecteur. Dans la

portion terminale de l'anse de Henlé ascendante se trouve la *macula densa* qui est sensible aux concentrations de Na^+ et de Cl^- dans le liquide tubulaire. Lorsque celles-ci sont élevées, une contraction des artérioles afférentes (probablement via l'adénosine) entraîne une diminution du taux de filtration glomérulaire alors que lorsqu'elles sont faibles, cela induit une relâche de rénine impliquée dans une augmentation indirecte de la filtration glomérulaire [pour une revue (106)].

Le transport du Na^+ dans le tubule distal se fait par le cotransporteur Na^+/Cl^- . Dans le tubule collecteur, la réabsorption de Na^+ et d'eau libre se produit. Les cellules principales absorbent le Na^+ par les canaux sodiques épithéliaux (ENaC ; *epithelial sodium channel*), ce qui dépolarise la membrane apicale et permet la sortie d'ions potassiques (K^+) par les canaux potassiques de la médulla externe rénale Kir1.1 (ROMK ; *renal outer-medullary potassium channel Kir 1.1*). L'eau est réabsorbée via des canaux à l'eau (aquaporines) [pour une revue (106)]. C'est surtout dans ce segment du tubule que se produit la régulation hormonale de la réabsorption hydro-sodée et par le fait même du volume extracellulaire.

L'aldostérone agit sur les cellules principales du tubule collecteur rénal en facilitant la réabsorption de Na^+ dans le sang et l'excrétion de K^+ dans la lumière tubulaire. Le Na^+ réabsorbé va se retrouver dans le sang. Ce faisant, l'aldostérone contribue à l'augmentation du volume extracellulaire et participe à la régulation de la pression artérielle [pour une revue (79)]. On y reviendra dans la section 1.3.3.2.

L'arginine vasopressine (AVP ; *arginine vasopressin*) est une hormone sécrétée par l'hypophyse en réponse à une augmentation de l'osmolalité ou à une baisse du volume plasmatique. En sa présence, la perméabilité à l'eau du tubule collecteur est énormément et rapidement augmentée. En effet, par sa liaison au récepteur de l'AVP type 2 de la membrane basolatérale des cellules principales, l'AVP entraîne une augmentation du nombre d'aquaporines de type 2 à la membrane apicale. Il a également été démontré que l'AVP augmente le transport du Na^+ par les canaux ENaC en synergie avec les minéralocorticoïdes [pour une revue (119)].

La famille des peptides natriurétiques comprend le peptide natriurétique de l'oreillette (ANP ; *atrial natriuretic peptide*), le peptide natriurétique du cerveau (BNP ; *brain natriuretic peptide*), le peptide natriurétique de type C (CNP ; *C-type natriuretic peptide*) et l'urodilatine. Les effets de l'ANP et du

BNP, par leur liaison aux récepteurs des peptides natriurétiques de type A (NPR-A ; *natriuretic peptide receptor A*), sont d'augmenter le taux de filtration glomérulaire (à de fortes concentrations), d'entraîner des changements hémodynamiques et d'inhiber la réabsorption de sel. Les NPR-A sont exprimés dans les différentes structures du néphron et malgré cela, le principal site d'action de l'ANP et du BNP est le tubule collecteur [pour des revues (26; 119)]. Puisque les concentrations plasmatiques de CNP sont habituellement faibles et qu'une production rénale a été documentée, il a été suggéré que le CNP avait un rôle paracrine dans le rein [pour une revue (26)]. Tout comme l'ANP et le BNP, le CNP est affecté par le statut volumique. Il se lie au récepteur des peptides natriurétiques de type B qui a été identifié dans différents segments du néphron [pour des revues (26; 119)]. L'urodilatine, quant à elle, reproduit les effets de l'ANP sur la régulation du transport sodique [pour une revue (26)]. Finalement, il a été démontré que l'ANP inhibe différentes étapes de la stéroïdogénèse menant à la synthèse d'aldostérone (44).

Finalement, les substances vasodilatatrices telles que les prostaglandines (au niveau rénal), les kinines et le monoxyde d'azote (NO ; *nitric oxide*) induisent la sécrétion de rénine et favorisent la natriurèse. De plus, elles pourraient contrer les effets de l'AVP. Les substances vasoconstrictrices comme les catécholamines synthétisées par le système nerveux central (SNC) et les endothélines sont quand à elles impliquées dans l'augmentation de la réabsorption sodique. Les endothélines altèrent par ailleurs la prolifération cellulaire et l'accumulation de matrice extracellulaire (194).

1.1.4. HOMÉOSTASIE ÉLECTROLYTIQUE ET RÉGULATION DU VOLUME EXTRACELLULAIRE

Les régulations du volume circulant et de l'osmolalité sont reliées de façon étroite. Les changements du volume circulant sont perçus par les barorécepteurs et les récepteurs sensibles à l'étirement. Les barorécepteurs sont situés dans la circulation cardiopulmonaire, le sinus carotidien, l'arc aortique et détectent les changements de pression artérielle. Lors d'une augmentation de pression, la sécrétion d'ANP contribuera à la réajuster en partie. Par contre, lors d'une baisse de pression, le SNS sera stimulé et agira sur la contractilité et le rythme cardiaques ainsi que sur la vasoconstriction. De leur côté, les récepteurs sensibles à l'étirement de l'appareil juxtaglomérulaire rénal influencent la sécrétion d'endothéline, de rénine et de NO. Ainsi, une variation du volume circulant affecte le taux de filtration glomérulaire et la réabsorption de Na⁺ dans les segments du tubule rénal sensibles au flot tubulaire. Une sécrétion accrue de rénine entraîne une élévation des taux d'angiotensine II

(ANGII) responsable d'une vasoconstriction généralisée et de la libération d'aldostérone et de norépinéphrine. Conjointement, l'ANGII et l'aldostérone assurent une importante réabsorption de Na^+ . De plus, l'aldostérone est impliquée dans la régulation des variations quotidiennes de l'ingestion de Na^+ (rôle des structures cérébrales) (196).

L'osmolalité varie si on a une perte ou un gain d'eau sans perte d'ion et est détectée par des osmorécepteurs de l'hypothalamus. Son augmentation entraîne la relâche d'AVP et la stimulation de la soif, alors que sa diminution amène une perte d'eau par le rein. En absence d'AVP, le rein réabsorbe de l'eau passivement avec les ions alors que la réabsorption de l'eau sans soluté se fait par des aquaporines en présence d'AVP (195).

1.2. SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE ET RÉGULATION DE LA PRESSION ARTÉRIELLE

Nous venons de revoir l'importance du rein dans la régulation du volume extracellulaire et de la composition du plasma. Ces facteurs sont impliqués dans le contrôle de la pression artérielle. Dans la section qui suit, nous nous intéresserons au cœur et aux vaisseaux.

1.2.1. CŒUR : ANATOMIE ET HISTOLOGIE

Le cœur est un organe formé de quatre cavités : deux oreillettes (droite et gauche) et deux ventricules (droit et gauche) (figure 3). L'oreillette droite reçoit le sang des veines cave supérieure, cave inférieure et du sinus coronaire. Le sang passe de l'oreillette droite au ventricule droit et atteint le tronc pulmonaire qui se divise en artères pulmonaires droite et gauche. Après les échanges gazeux au niveau des poumons, le sang passe dans l'oreillette gauche par quatre veines pulmonaires. Ensuite, le sang atteint le ventricule gauche et est par la suite éjecté pour atteindre l'aorte ascendante. Le sang s'écoule dans les artères coronaires, ainsi que dans l'arc aortique et dans l'aorte descendante (aorte thoracique et aorte abdominale) pour être distribué dans tout l'organisme (229). Le cœur reçoit une innervation du système nerveux autonome (SNA) (227).

La paroi du cœur est constituée de trois tuniques : l'épicarde, le myocarde et l'endocarde. L'épicarde est la tunique externe, mince et transparente de la paroi qui est composée de mésothélium et de tissu conjonctif. Le myocarde est le muscle cardiaque. Il est strié comme les muscles squelettiques, mais involontaire comme le muscle lisse. L'endocarde est un endothélium fin recouvrant une mince

couche de tissu conjonctif. C'est le revêtement lisse des cavités du cœur et il recouvre les valves cardiaques (229).

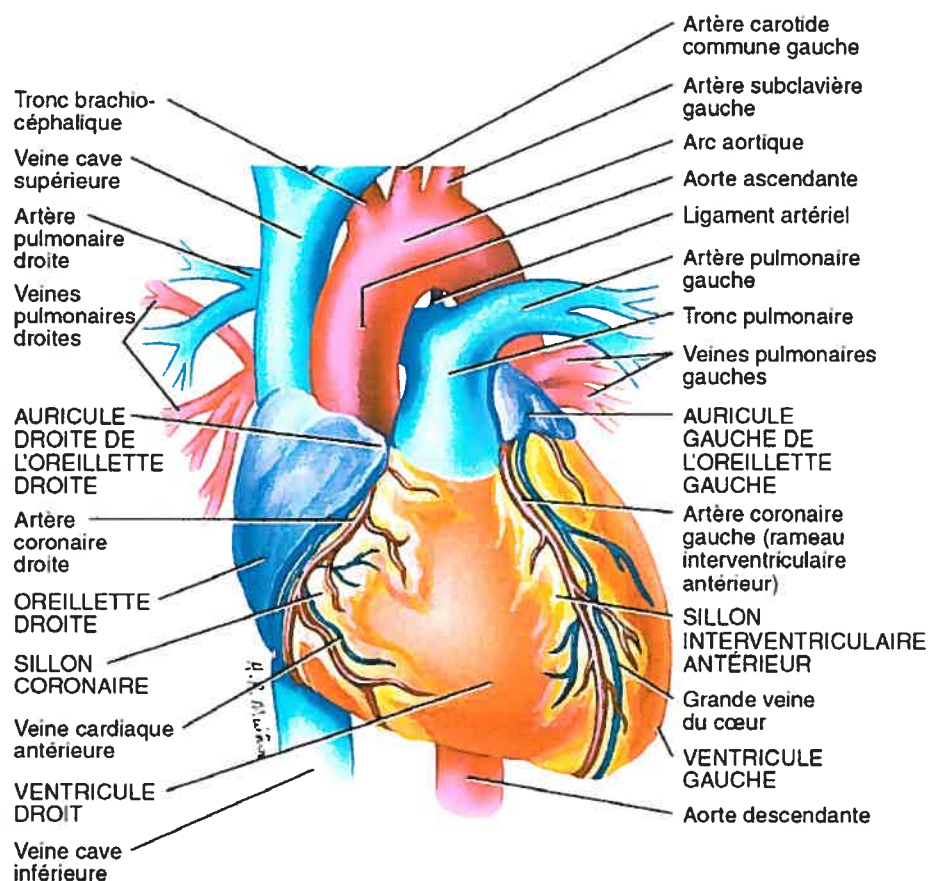


Figure 3. L'anatomie du cœur.
Adapté de Tortora GJ (229).

1.2.2. VAISSEAUX SANGUINS : ANATOMIE ET HISTOLOGIE

Les artères et les veines assurent la distribution du sang dans l'organisme. Les grosses artères élastiques, comme l'aorte, sont les premières à être emplies de sang par le cœur et leur rôle est de favoriser la propulsion du sang. Elles se divisent par la suite en artères musculaires, comme les artères mésentériques, dont le rôle principal est de contrôler la distribution du sang. Ces dernières se ramifient pour atteindre les diverses régions de l'organisme, se divisent en petites artères qui se redivisent en artérioles qui elles-mêmes se ramifient en de nombreux vaisseaux microscopiques, les capillaires, au niveau d'un tissu. Pour en ressortir, les capillaires forment des veinules, des petites veines qui fusionnent à leur tour pour constituer des vaisseaux de plus en plus gros, les veines.

Finalement, les vaisseaux ont eux-mêmes une vascularisation intégrée à leur paroi s'ils sont larges, les *vasa vasorum*, et sont innervés par des fibres du SNA (230).

La paroi d'une artère comprend trois couches : l'intima, la média et l'adventice. L'intima est la couche la plus près de la lumière des vaisseaux et est constituée d'un endothélium qui entre en contact avec le sang, d'une membrane basale et de la limitante élastique interne, une couche de tissu élastique. La média est habituellement la tunique la plus épaisse et est composée de fibres musculaires sous forme de myocytes disposés en anneaux autour de l'artère et de fibres élastiques. L'adventice est la tunique la plus externe du vaisseau et est principalement composée de fibres élastiques et de fibres de collagène. Les veines, dont la lumière est plus grande que celle des artères, sont constituées des trois mêmes couches que les artères, sauf qu'elles occupent des proportions différentes. L'intima et la média des veines sont plus minces, cette dernière contient peu de fibres musculaires lisses et élastiques alors que l'adventice est plus épaisse et contient des fibres élastiques, des fibres de collagène ainsi que des fibres longitudinales de muscle lisse (230).

1.2.3. CONTRÔLE DE LA PRESSION ARTÉRIELLE

La pression artérielle moyenne est la somme de la pression artérielle diastolique et du tiers de la différence entre la pression artérielle systolique et la pression artérielle diastolique. Mais plus précisément, il s'agit du produit du débit cardiaque par la résistance vasculaire périphérique dont la régulation permet le maintien de la pression artérielle désirée. Aussi, des récepteurs assurent la régulation à court et à long terme de la pression artérielle.

1.2.3.1. DÉBIT CARDIAQUE

Le débit cardiaque est défini par le produit de la fréquence cardiaque par le débit systolique (le volume de sang éjecté du cœur à chaque battement).

Le système de conduction de courant du cœur dépend du cœur lui-même. Le nœud sinusal, situé dans l'oreillette droite, initie le battement par un potentiel d'action spontané qui est transmis aux cellules environnantes de l'oreillette. L'influx atteint le nœud auriculo-ventriculaire situé dans le septum interventriculaire. L'impulsion est retardée à ce moment, ce qui permet à l'oreillette de terminer sa contraction avant que celle du ventricule commence. Le courant est transmis au tronc du faisceau de His et ensuite à la branche gauche du faisceau de His (amène le courant vers le

ventricule gauche) et à la branche droite du faisceau de His (amène le courant vers le ventricule droit). Ces branches se divisent pour former les fibres de Purkinje qui permettent la transmission du courant de cellule à cellule. Le potentiel membranaire des cellules du nœud sinusal diminue avec le temps. Plus ce déclin est rapide, plus le prochain potentiel de seuil peut être atteint rapidement et plus les battements sont rapides (141). Les battements cardiaques, bien qu'ils soient autonomes, sont influencés par les branches sympathiques et parasympathiques du SNA (227). Les fibres du SNS innervent autant les oreillettes, les ventricules que le système de conduction du cœur. Elles relâchent de la norépinéphrine qui active les récepteurs β_1 -adrénergiques et permettent les augmentations de la fréquence cardiaque, de la conduction dans le nœud auriculo-ventriculaire, de la force contractile, de la vitesse de relaxation et la diminution de la durée du potentiel d'action des myocytes. L'épinéphrine circulante peut entraîner les mêmes effets. Les fibres du système nerveux parasympathique (SNP) innervent plutôt le nœud sinusal et le nœud auriculo-ventriculaire et entraînent une diminution de la fréquence cardiaque. Elles relâchent l'acétylcholine et permettent l'augmentation du temps requis pour atteindre le potentiel de seuil dans le système de conduction du cœur, ce qui diminue la fréquence cardiaque. Au repos, l'activité du SNP domine celle du SNS (141).

La précharge et la postcharge influencent le débit systolique. La première représente l'étirement du myocarde en diastole, ce qui augmente la pression en fin de diastole et augmente l'énergie contractile du ventricule. Elle peut être augmentée par une élévation de la contractilité via le SNS et l'épinéphrine circulante. La seconde représente la pression à la sortie du ventricule qui s'oppose à l'éjection de sang (139).

La pression veineuse centrale influence le remplissage du cœur. Si elle est modifiée, il y a altération proportionnelle du débit systolique par changement de la précharge. Le maintien d'un volume extracellulaire adéquat devient important ici puisqu'un faible volume sanguin réduit la pression veineuse centrale, ce qui diminue également le débit systolique. Un autre exemple est l'augmentation du débit cardiaque qui élève le volume de sang dans les artères et baisse celui dans les veines, ce qui diminue le remplissage du cœur donc la précharge. Cette dernière peut être influencée par la contractilité cardiaque. À part la norépinéphrine provenant du SNS, d'autres agents ont la propriété d'augmenter la contractilité cardiaque : l'épinéphrine, l'ANGII (qui facilite également la relâche de norépinéphrine par les fibres du SNS) et autres [la thyroxine (T_4), l'insuline, le glucagon et les corticostéroïdes]. La postcharge représente la pression artérielle. Une augmentation de la pression

artérielle diminue le débit cardiaque à court terme et à long terme, une pression artérielle élevée conduit à l'hypertrophie cardiaque (139).

1.2.3.2. RÉSISTANCE VASCULAIRE PÉRIPHÉRIQUE

La régulation de la résistance vasculaire périphérique est expliquée par la loi de Poiseuille. Elle est directement proportionnelle à la viscosité et à la longueur du vaisseau et est inversement proportionnelle au rayon à la puissance 4 (140). La principale régulation de la résistance vasculaire se fait donc au niveau du rayon des vaisseaux qui peut être régulé de façon intrinsèque ou extrinsèque.

La régulation intrinsèque est locale et inclut la réponse myogène, les sécrétions endothéliales, les métabolites vasoactifs, les médiateurs locaux et la température. La réponse myogène se définit comme la réponse des vaisseaux artériels à des fluctuations de pression. Quand la pression artérielle augmente, la contraction des vaisseaux s'élève. Les sécrétions endothéliales comprennent le NO, un vasodilatateur dont les stimuli sont les forces de cisaillement, et l'endothéline, un vasoconstricteur qui a un rôle dans le tonus basal des vaisseaux de résistance. Différents métabolites peuvent également agir sur le diamètre de certains vaisseaux comme le dioxyde de carbone, l'hypoxie, l'adénosine, le K^+ interstitiel, le phosphate et l'osmolarité. Les médiateurs locaux ont des actions paracrine : l'histamine dilate les artérioles et contracte les veines, la bradykinine dilate les vaisseaux de résistance, les prostaglandines de type E et la prostacycline induisent de la vasodilatation alors que les prostaglandines de type F, la sérotonine, la thromboxane A_2 et les leucotriènes entraînent de la vasoconstriction. Tous ces régulateurs permettent l'autorégulation du flot sanguin qui reste alors stable même quand la pression artérielle change ce qui stabilise la perfusion des tissus. Aussi, ils permettent une régulation rapide du diamètre des vaisseaux si un besoin important en oxygène se fait ressentir (143).

La régulation extrinsèque, qui peut être soit nerveuse soit hormonale, sert à répondre aux besoins de tout l'organisme. La régulation nerveuse se fait en majorité par des fibres sympathiques vasoconstrictrices, mais aussi par des fibres parasympathiques vasodilatatrices. Lorsque stimulées, les fibres sympathiques vasoconstrictrices, dont le médiateur est la norépinéphrine, sont influencées par des modulateurs comme l'ATP et le neuropeptide Y. Elles inhibent le flot sanguin local, diminuent le volume de sang dans un organe par veinconstriction, diminuent la pression capillaire et

augmentent la résistance vasculaire périphérique totale. Lorsque les fibres parasympathiques vasodilatatrices sont stimulées, il y a relâche d'acétylcholine qui stimule la NO synthase endothéliale. Il y a alors production de NO par l'endothélium vasculaire et cela entraîne une vasodilatation. Le peptide intestinal vasoactif (VIP ; *vasoactive intestinal peptide*) et la substance P participent également à ces activités parasympathiques. Le contrôle hormonal des vaisseaux se fait principalement par l'épinéphrine, la norépinéphrine, l'AVP, l'ANGII et l'ANP. L'épinéphrine augmente la vasoconstriction artérielle et veineuse par stimulation des récepteurs α -adrénergiques, mais induit de la vasodilatation dans le muscle squelettique, le myocarde et le foie à cause des récepteurs β_2 -adrénergiques pour lesquels elle a plus d'affinité. Par contre, la norépinéphrine vasoconstricte le muscle squelettique, car elle a une affinité plus élevée pour les récepteurs α - que β_2 -adrénergiques. L'AVP est un vasoconstricteur dont la sécrétion est augmentée par l'osmolalité surtout, mais aussi par des baisses de pression artérielle et de volume. L'ANGII est vasoconstrictrice par elle-même. Elle augmente aussi la sécrétion d'aldostérone qui maintient le volume plasmatique et indirectement la pression artérielle, élève également la relâche de norépinéphrine par les nerfs sympathiques et a un effet central pour augmenter le flux sympathique. L'ANP est un vasodilatateur modéré des vaisseaux de résistance. D'autres hormones ont des effets sur le contrôle des vaisseaux soient : l'insuline et les œstrogènes (vasodilatation par augmentation de la production de NO), la relaxine (vasodilatation) et la T_4 (vasodilatation) (144).

1.2.3.3. SENSEURS DE LA PRESSION ARTÉRIELLE ET CONTRÔLE CENTRAL

La pression artérielle subit une régulation à court et à long terme. Les barorécepteurs sont situés dans la circulation artérielle (sinus carotidiens, arc aortique) et répondent à l'étirement, donc aux hausses de pression artérielle. Le baroréflexe est une défense à court terme contre des changements de pression artérielle. Par exemple, une hausse aiguë de la pression artérielle occasionne une vasodilatation (baisse de la résistance vasculaire périphérique), une bradycardie et une baisse de la contractilité du cœur (baisse du débit cardiaque). Il y a aussi des récepteurs cardiaques qui détectent le remplissage des oreillettes, signalent la distension du cœur, causent la douleur ischémique ou répondent à l'étirement comme les barorécepteurs artériels. Ils peuvent également influencer la dilatation des vaisseaux sanguins et contrôler le volume extracellulaire (142). La régulation à long terme de la pression artérielle se fait par la régulation du volume circulant et de l'osmolalité plasmatique. Ce thème a été abordé dans la section 1.1.4.

1.3. L'ALDOSTÉRON ET SES RÉCEPTEURS

L'aldostérone a un rôle dans la physiologie rénale et cardiovasculaire. Dans la prochaine section la stéroïdogénèse, la régulation de sa synthèse, ses récepteurs et le contrôle de leur activation seront abordés.

1.3.1. SYNTHÈSE DE L'ALDOSTÉRON

La stéroïdogénèse est le processus par lequel est synthétisée l'aldostérone (figure 4). Elle se produit dans la zone glomérulée de la surrénale bien qu'elle ait été observée dans d'autres tissus tels le cœur et le SNC [pour une revue (57)]. Les différentes étapes de la stéroïdogénèse se produisent dans la mitochondrie et le réticulum endoplasmique lisse (REL). La majorité des enzymes qui y participent font partie de la famille du cytochrome P450 (CYP). La première étape, qui semble être limitante, est l'entrée du cholestérol dans la mitochondrie par la protéine régulatrice aiguë de la stéroïdogénèse (StAR ; *steroidogenic acute regulatory protein*) [pour une revue (222)]. Elle est nécessaire puisque la première enzyme de la stéroïdogénèse se retrouve à l'intérieur de la mitochondrie. Il s'agit de CYP11A (cytochrome P450 *cholesterol side chain cleavage enzyme*) qui convertit le cholestérol en prégnénolone par trois réactions successives (145). Sa relâche vers le cytosol permet sa conversion en progestérone par la 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase (3 β -HSD) localisée sur la membrane du REL. Deux isoenzymes de la 3 β -HSD sont retrouvées chez l'humain et même plus chez le rat (215). L'enzyme CYP 21 β -hydroxylase (CYP21) localisée aussi au niveau du REL du côté cytosolique entraîne la 21-hydroxylation de la progestérone ce qui conduit à la synthèse de la 11-déoxycorticostérone (DOC) (211). Finalement, le CYP aldostérone synthase (CYP11B2) fait les trois réactions restantes qui mènent à la synthèse d'aldostérone. Premièrement, la 11 β -hydroxylation de la DOC en corticostérone, deuxièmement la 18-hydroxylation pour entraîner la formation de 18-hydroxycorticostérone et finalement la 18-méthoxydation de cette dernière pour former l'aldostérone (57). Le CYP 11 β -hydroxylase (CYP11B1), quant à lui, est très homologue au CYP11B2, mais il ne se retrouve pas dans la zone glomérulée. Il entraîne la synthèse des glucocorticoïdes dans la zone fasciculée (120).

1.3.2. RÉGULATION DE LA SYNTHÈSE DE L'ALDOSTÉRON

La synthèse de l'aldostérone peut être contrôlée via l'entrée du cholestérol dans la mitochondrie par la StAR qui est sous le contrôle de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) et de l'ion calcique

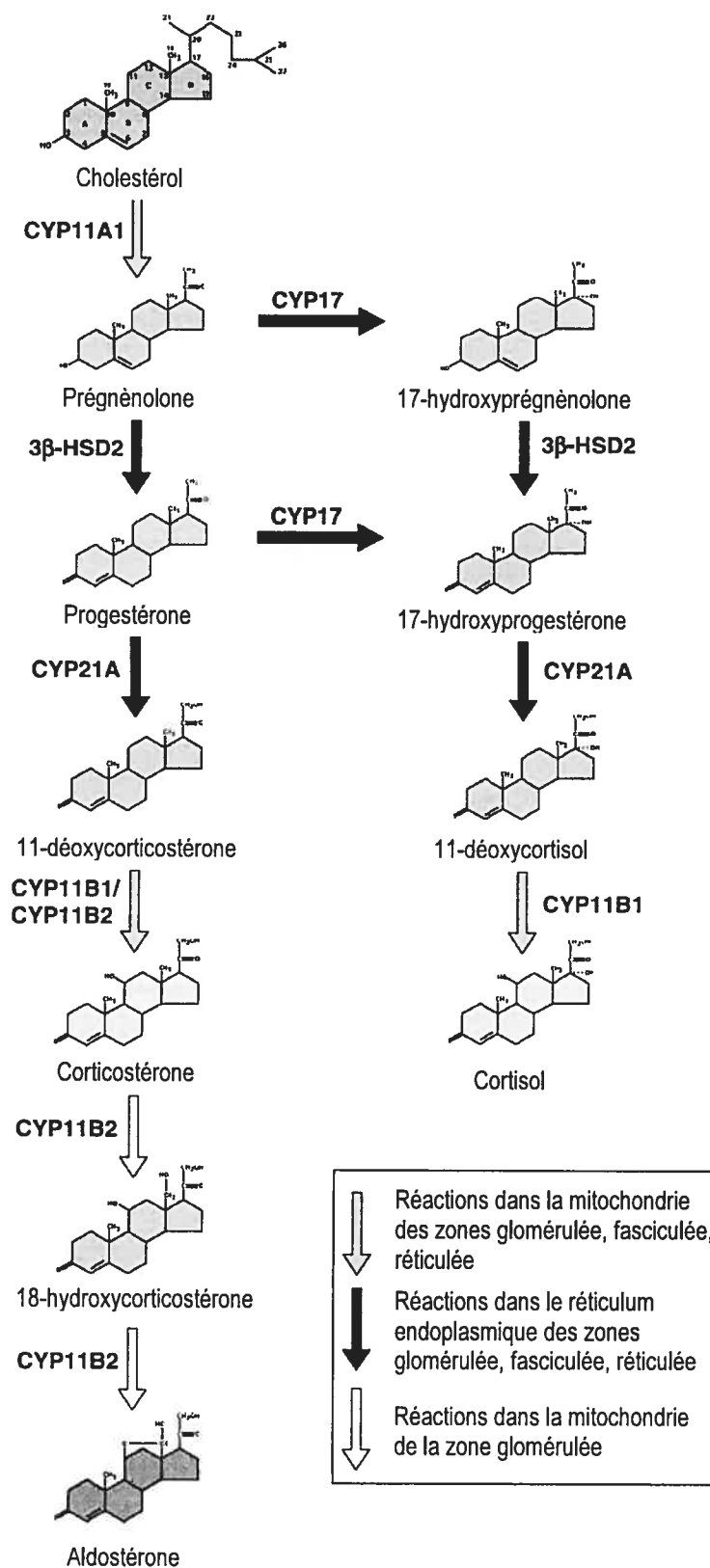


Figure 4. La stéroïdogenèse dans la surrénale humaine.

Adapté de Connell JM et Davies E (57).

3 β -HSD : 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase ; CYP11A : cytochrome P450 cholesterol side chain cleavage enzyme ;
 CYP11B1 : cytochrome P450 11 β -hydroxylase ; CYP11B2 : cytochrome P450 aldostérone synthase ; CYP17 :
 cytochrome P450 17 α -hydroxylase ; CYP21 : cytochrome P450 21 β -hydroxylase.

(Ca^{2+}) [pour une revue (52)] ainsi que par la régulation de l'enzyme correspondant à l'étape finale de la synthèse de l'aldostérone, le CYP11B2, qui convertit la 18-hydroxycorticostérone en aldostérone dans les cellules de la zone glomérulée de la surrénale.

1.3.2.1. ANGIOTENSINE II

La synthèse de la l'ANGII se fait par la cascade du système rénine-angiotensine (figure 5). La rénine est synthétisée surtout par les cellules juxtaglomérulaires rénales en réponse à la pression hydrostatique des artérioles afférentes glomérulaires, les niveaux d'ANGII et la quantité de Na^+ délivrée à la macula densa. D'autres facteurs peuvent affecter sa synthèse soient la concentration de K^+ plasmatique, les niveaux d'ANP et d'endothéline. La rénine clive l'angiotensinogène préalablement synthétisée par le foie ce qui forme l'angiotensine I (ANGI). Celle-ci est convertie en ANGII par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE ; *angiotensin converting enzyme*) qui se retrouve dans les cellules endothéliales au niveau des poumons et de l'endothélium vasculaire ainsi qu'au niveau de membranes cellulaires des reins, du cœur et du cerveau (39).

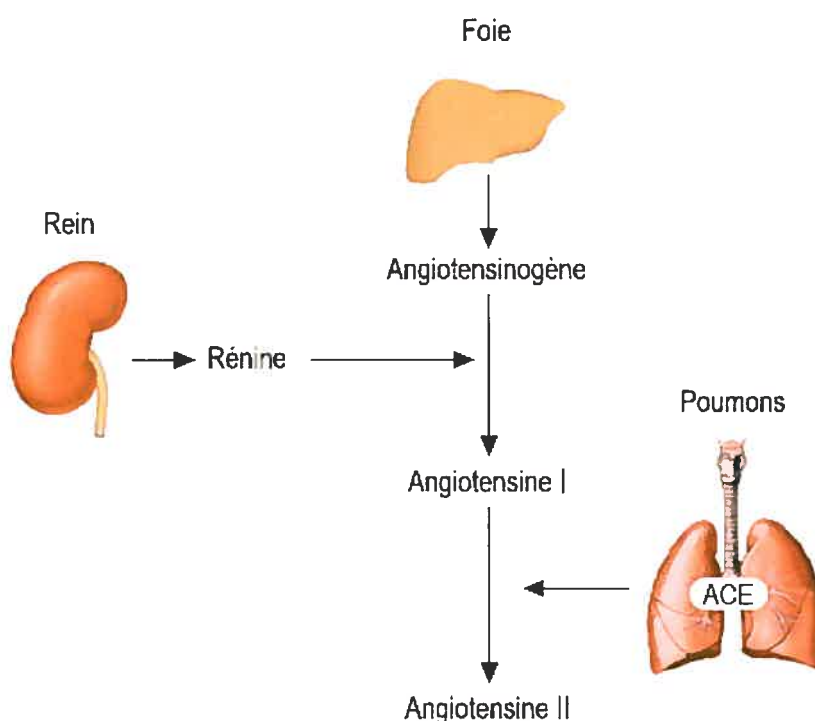


Figure 5. Le système rénine-angiotensine.

Adapté de Brewster UC (39).

ACE : enzyme de conversion de l'angiotensine.

Deux observations soutiennent un rôle majeur de l'ANGII via son récepteur à l'ANGII de type 1 (AT₁R) dans la régulation de la synthèse de l'aldostérone par la zone glomérulée de la surrénale. Premièrement, les effets de l'ANGII sont inhibés par des antagonistes de ce récepteur (125; 126) et deuxièmement, ce récepteur est exprimé dans les cellules de la zone glomérulée (37). Tel que décrit à la figure 6, plusieurs cascades de signalisation sont activées suite à la liaison de l'ANGII sur son récepteur. Une première voie impliquée dans la synthèse de l'aldostérone est celle de la 12-lipoxygénase (107). Dans des cellules d'adénocarcinome, sa surexpression a entraîné une augmentation de la synthèse d'aldostérone et de l'activité du gène rapporteur de CYP11B2. La voie activée par l'ANGII la mieux connue reste celle de l'activation de la phospholipase C (PLC) via la protéine Gq qui stimule la production de diacylglycérol (DAG) et d'inositol triphosphate (IP₃). L'augmentation des niveaux d'IP₃ entraîne la libération des réserves de Ca²⁺ intracellulaire [pour une revue (162)]. Le Ca²⁺ agirait au niveau de la calmoduline, de la calmoduline kinase (CAMK) type I et

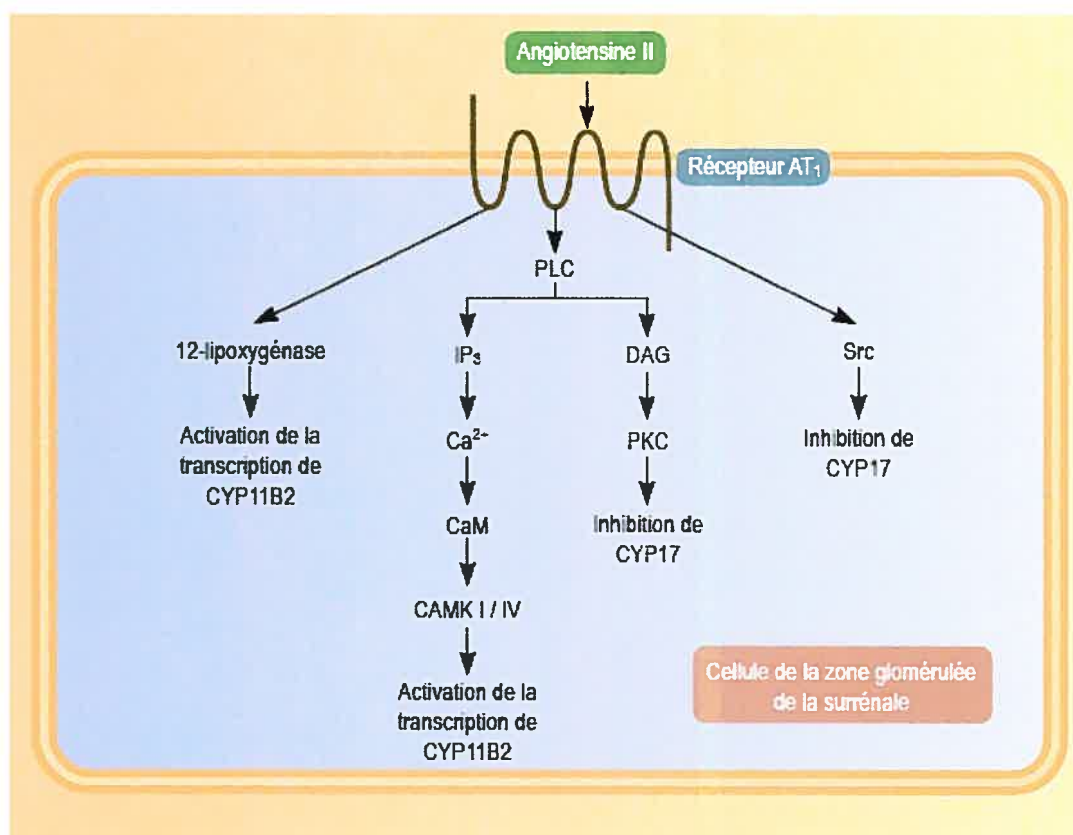


Figure 6. La régulation de la synthèse d'aldostérone synthase par l'angiotensine II.

Adapté de Bassett MH (18).

Ca²⁺ : ion calcique ; CaM : calmoduline ; CAMK : calmoduline kinase ; CYP11B2 : cytochrome P450 aldostérone synthase ; CYP17 : cytochrome P450 17 α -hydroxylase ; DAG : diacylglycérol ; IP₃ : inositol triphosphate ; PKC : protéine kinase C ; PLC : phospholipase C.

possiblement aussi sur la CAMK type IV pour réguler la transcription de CYP11B2 (56) via la phosphorylation de facteurs de transcription [pour une revue (220)]. Le DAG, de son côté, active la protéine kinase C (PKC) qui à son tour inhibe l'activité du CYP 17 α -hydroxylase (CYP17) (30; 152), tout comme la famille src de la voie des tyrosine kinases (216). L'inhibition de l'activité du CYP 17 par l'activation de ces deux voies augmente la disponibilité des substrats pour le CYP11B2. Par contre, cela n'aurait pas de réel impact chez le rat puisque le CYP17 est absent du cortex surrénalien chez cette espèce (175). L'ANGII a également un rôle dans la prolifération des cellules de la zone glomérulée de la surrénale via des voies de signalisation impliquant les kinases régulées par des signaux extracellulaires (ERK ; *extracellular-signal regulated kinase*) types 1/2 et p38 [pour une revue (84)].

1.3.2.2. ION POTASSIQUE

Le K⁺ cause la dépolarisation des cellules de la zone glomérulée de la surrénale et l'activation subséquente de canaux calciques dépendants du voltage (VDCC ; *voltage-dependant calcium channel*) de types T et L (figure 7). Tout comme pour l'ANGII, l'augmentation de Ca²⁺ intracellulaire induite par le K⁺ augmente l'expression de la CYP11B2 par les calmoduline et CAMK (56) par la phosphorylation de facteurs de transcription [pour une revue (220)]. Ainsi, l'ANGII et le K⁺ agissent en synergie pour l'activation de la voie du Ca²⁺ (51). Il est à noter que les effets du K⁺ sur la synthèse de CYP11B2 sont mimés par le BAYK8644, un activateur des canaux calciques, et inhibés par la nifédipine, un inhibiteur de ces mêmes canaux (68).

1.3.2.3. HORMONE ADRÉNO-CORTICOTROPHE

L'hormone adrénocorticotrope (ACTH ; *adrenocorticotrophic hormone*) agit principalement au niveau de la zone fasciculée de la surrénale où elle stimule l'expression du CYP11B1 qui induit la synthèse de cortisol (chez l'humain) ou de corticostérone (chez le rat) [pour une revue (208)]. De manière aiguë, l'ACTH augmente la synthèse d'aldostérone via des voies qui impliquent l'AMPc et des mécanismes indépendants de la synthèse de protéines comme l'implication de Ras et l'augmentation de courants chlore [pour une revue (58),(59)]. Par contre, son effet chronique est de diminuer la synthèse d'aldostérone par une baisse de l'expression d'acide ribonucléique messager (ARNm) de CYP11B2 (2). Aussi, une stimulation prolongée par l'ACTH pourrait transformer les cellules de la zone glomérulée en cellules de la zone fasciculée (115) et entraînerait également une

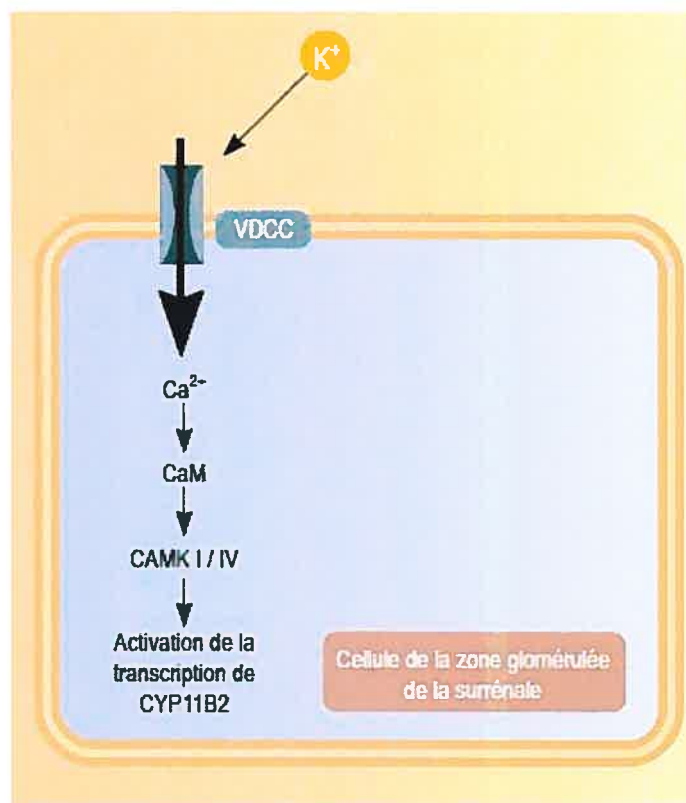


Figure 7. La régulation de la synthèse d'aldostérone synthase par l'ion potassique.

Adapté de Bassett MH (18).

Ca²⁺ : ion calcique ; CaM : calmoduline ; CAMK : calmoduline kinase ; CYP11B2 : cytochrome P450 aldostérone synthase ; K⁺ : ion potassique ; VDCC : canal calcique dépendant du voltage.

augmentation de l'AMPc, qui élève l'activité de CYP17, ce qui réduit la disponibilité des précurseurs de l'aldostérone (152) et diminue l'expression des AT₁R (29). D'autre part, il a été démontré dans des cellules glomérulées de la surrénale bovine que la stimulation de la synthèse d'AMPc par l'ACTH est atténuée par l'ajout d'ANGII dans le milieu (24).

1.3.2.4. AUTRES

Malgré que les facteurs régulant la synthèse de l'aldostérone les plus importants soient ceux nommés plus hauts, plusieurs autres facteurs ont été décrits comme ayant un rôle dans la stimulation ou l'inhibition de la production d'aldostérone incluant : l'épinéphrine, le VIP, la sérotonine, la ouabaine, l'ANP, la dopamine, l'héparine, l'adrénomédulline ainsi que des facteurs sécrétés par le tissu adipeux [pour une revue (57)].

1.3.3. RÉCEPTEURS DE L'ALDOSTÉRONE

Le MR fait partie, tout comme le récepteur des glucocorticoïdes (GR ; *glucocorticoid receptor*), de la superfamille des récepteurs nucléaires. Ils sont composés de plusieurs domaines fonctionnels : le domaine amino-terminal [qui comprend le domaine de fonction d'activation de type 1 (AF-1 ; *activation function 1 domain*)], le domaine central de liaison à l'acide désoxyribonucléique (ADN) (94% d'homologie entre le MR et le GR) et le domaine C-terminal [qui comprend le domaine de fonction d'activation de type 2 (AF-2 ; *activation function 2 domain*)] responsable de la liaison au ligand (57% d'homologie) (7; 32; 116). Le MR et le GR non liés se retrouvent dans le cytosol en tant que complexes hétéro-oligomériques avec des protéines de choc thermique de 90 kDa (hsp90 ; *heat shock protein 90*) [pour une revue (182)]. Par contre, lorsque le ligand se fixe, on assiste à un changement conformationnel qui résulte en la dissociation des protéines associées aux récepteurs. Par la suite, il y a dimérisation et translocation au noyau (231). Les récepteurs dimérisés peuvent ensuite se lier à des éléments de réponse AGAACAnnnTGTCT, communs aux récepteurs des minéralocorticoïdes, glucocorticoïdes, progestérone et androgènes (93), et induire la transcription de gènes.

1.3.3.1. RÉCEPTEUR DES GLUCOCORTICOÏDES

Les glucocorticoïdes sont des hormones impliquées dans des processus physiologiques tels que la réponse au stress, la modulation du métabolisme des glucides et des triglycérides lors d'un stress, ainsi que la régulation de la fonction cardiovasculaire et de l'immunité [pour une revue (189)]. Leurs effets sont causés par le GR qui après son activation, se lie à l'ADN via son élément de réponse à l'hormone (HRE ; *hormone response element*) sur les promoteurs de gènes cibles dont il peut activer ou réprimer la transcription selon le contexte. Il peut également faire partie de complexes de transcription via des interactions protéine-protéine avec d'autres facteurs comme la protéine activatrice type 1 (AP-1 ; *activating protein 1*), le facteur nucléaire κ B (NF κ B ; *nuclear factor κ B*) et le transducteur de signal et activateur de transcription (STAT ; *signal transducers and activators of transcription*). Le GR ne lie que les glucocorticoïdes avec une grande affinité. La liaison des minéralocorticoïdes au GR est relativement faible (128).

Il existe un isoforme du GR inactif : GR β . Il est retrouvé constitutivement dans le noyau, ne lierait pas de ligand (166; 167) et n'affecterait donc pas l'expression des gènes puisque qu'il ne peut se lier aux

éléments de réponse aux glucocorticoïdes (10). Il agirait plutôt comme un régulateur négatif du GR (10).

1.3.3.2. RÉCEPTEUR DES MINÉRALOCORTICOÏDES

Différents ligands se lient au MR, mais c'est la conformation que prend le récepteur suite à la liaison qui détermine son activation (figure 8). La liaison entre l'asparagine (Asn)770 et l'hydroxyle au carbone (C)-21 des ligands est déterminante pour permettre la stabilisation et l'activation du récepteur. La caractérisation de la structure cristalline du MR a permis de confirmer son importance (31). Il a été démontré que la disposition de la progestérone, qui n'a pas de fonction hydroxyle en C-21, dans la cavité du MR ne lui permet pas d'effectuer de lien avec cette Asn. Aussi, d'autres groupements pourraient avoir des conséquences sur la liaison avec le MR. Le cortisol lie le MR avec une forte affinité, mais ne l'active pas aussi bien que l'aldostérone et le DOC. Ce serait parce que le groupement hydroxyle en position C-11 du cortisol éloigne la fonction hydroxyle en C-21 de l'Asn770. La cortisone a plutôt un groupement cétone en C-11, ce qui rend l'encombrement stérique encore plus important que pour le cortisol et ne permet pas un lien hydrogène entre la substitution en C-21 et le résidu Asn770 [pour une revue (80)].

Les récepteurs stéroïdiens ont besoin de dimériser pour pouvoir se lier à des éléments de réponse et initier la transcription des gènes cibles (231). Les possibilités pour le MR sont de s'homodimériser ou

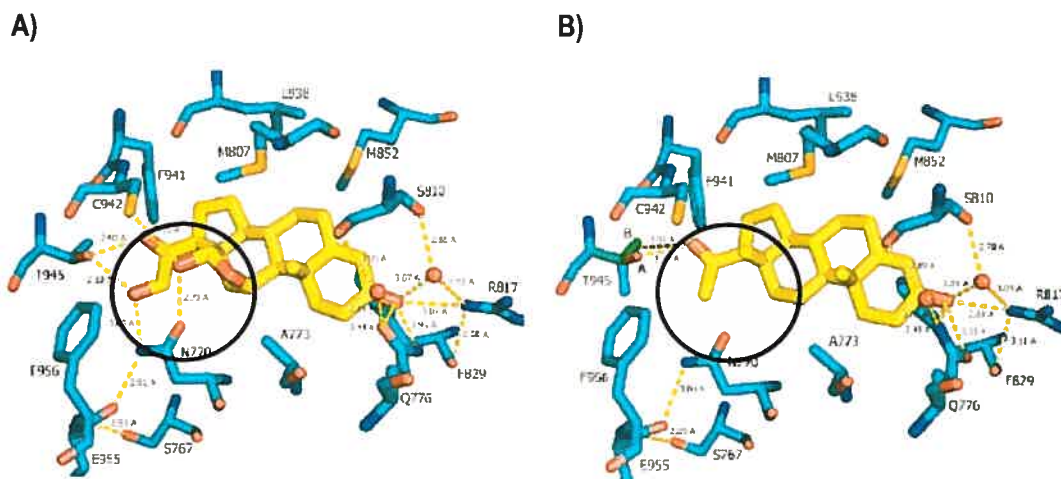


Figure 8. Structure cristalline du domaine de liaison au ligand du récepteur des minéralocorticoïdes lié à l'aldostérone (A) et à la progestérone (B).

Adapté de Bledsoe RK (31).

Le cercle noir représente la présence (A) ou l'absence (B) d'un lien hydrogène entre l'Asn770 (N770) et le ligand.

de s'hétérodimériser avec un GR (MR-GR) (148). Il est difficile de différencier les actions de ces deux types de dimères puisque toutes les cellules qui expriment les MR expriment également les GR (81). Par contre, il est possible de connaître le nombre de sites de liaisons pour les MR et les GR et de calculer ainsi des ratios. Cela démontre qu'en général, dans un tissu donné, les actions dépendent du partenaire de dimérisation. Par exemple, dans des cellules du tubule collecteur, le ratio MR/GR est de 1 : 3 (82) alors que dans le cœur (15) et les cellules du muscle lisse vasculaire (VSMC ; *vascular smooth muscle cell*) (205), le nombre de GR est beaucoup plus élevé résultant en un ratio de 1 : 30. Ainsi, plus le nombre de GR est important par rapport au MR, plus la formation de dimères MR-GR est favorisée, ce qui suppose que l'action minéralocorticoïde dans le cœur et les VSMC serait due aux dimères MR-GR. L'activation du MR requiert différents coactivateurs et corépresseurs spécifiques (118) dont l'expression pourrait varier dans ces tissus. De plus, le GR β peut aussi dimériser avec le MR et ainsi inhiber sa capacité à agir comme facteur de transcription (11).

L'action la plus connue et la mieux caractérisée de l'aldostérone est au niveau des cellules épithéliales des tubules rénaux et du côlon. Dans ces cellules, l'afflux de Na⁺ se fait par ENaC, un canal sodique se retrouvant sur la membrane apicale alors que l'efflux s'effectue par la Na⁺/K⁺ ATPase, qui se trouve sur la membrane basolatérale. Tel qu'illustré à la figure 9, par liaison avec le MR, l'aldostérone régularise principalement le transport du Na⁺ en augmentant les niveaux de la kinase induite par le sérum et les glucocorticoïdes (Sgk ; *serum/glucocorticoid induced kinase*) type 1 (Sgk1) (34; 108; 129; 191). Toutefois, des voies de signalisation doivent être activées pour permettre sa phosphorylation comme celles de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) (130) et de ERK type 5 (113). Sgk1 à son tour phosphoryle la protéine 4-2 exprimée dans les cellules précurseurs neuronales diminuée lors du développement (Nedd 4-2 ; *neural precursor cell-expressed, developmentally down-regulated protein 4-2*), une protéine ligase ubiquitylante (66) impliquée dans la dégradation protéique, ce qui empêcherait Nedd 4-2 d'interagir avec les ENaC et permettrait leur accumulation à la membrane apicale (66; 218; 219). Sgk1 peut également augmenter l'activité de ENaC (71), son abondance à la membrane (4; 66) et ses niveaux d'ARNm (35). Le facteur induit par les corticostéroïdes (CHIF ; *corticosteroid hormone induced factor*), qui est une autre protéine rapidement induite par l'aldostérone dans le côlon mais constitutive dans le rein (236), augmente l'affinité de la Na⁺/K⁺ ATPase pour le Na⁺ (25). À la lumière de toutes ces informations, Sgk1 semble avoir un rôle central dans l'action minéralocorticoïde dans les cellules épithéliales. Par

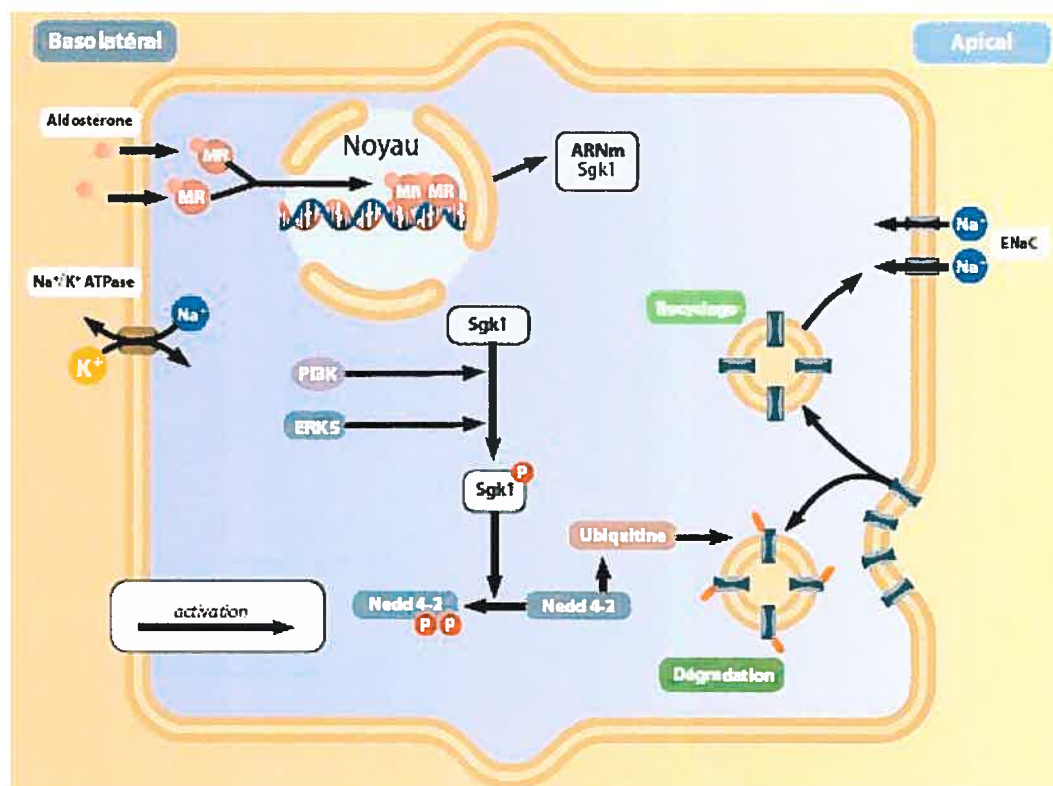


Figure 9. Les actions épithéliales de l'aldostérone sur le transport du sodium.

ENaC : canal sodique épithélial ; ERK5 : kinase régulée par des signaux extracellulaires type 5 ; MR : récepteur des minéralocorticoïdes ; Na⁺/K⁺ ATPase : pompe sodium-potassium dépendante de l'ATP ; Nedd 4-2 : *neural precursor cell-expressed, developmentally down-regulated protein 4-2* ; PI3K : phosphatidylinositol 3-kinase ; Sgk1 : kinase induite par le sérum et les glucocorticoïdes type 1.

contre, le phénotype des souris déficientes en Sgk1 est relativement peu sévère si on le compare à celui des souris déficientes en MR ou en ENaC (13; 27; 153; 246). Sgk1 ne serait donc pas l'effecteur indispensable ou exclusif du MR, malgré qu'il soit un gène très induit par l'aldostérone (34; 108; 129; 191). L'effecteur qui compenserait sa perte n'est pas connu, mais il serait possible qu'il s'agisse de Sgk type 2 ou de Sgk type 3, des homologues de Sgk1 qui ne sont normalement pas régulés par les corticostéroïdes (223).

L'aldostérone a aussi des effets sur les tissus non-épithéliaux [pour une revue (57)]. Les études sur les cardiomyocytes sont plutôt fragmentaires et récentes. Ainsi, l'aldostérone entraînerait l'augmentation de la force contractile des myocytes et une hypertrophie (12; 169). En effet, dans des myocytes cardiaques, l'aldostérone via les MR permet l'augmentation de la synthèse d'ARNm du précurseur de l'ANP, un marqueur de l'hypertrophie, au moins par deux voies : l'activation de la voie des protéines kinases dépendantes des phosphoinositides (PDK ; *phosphoinositide-dependent*

protein kinase) (232) et par le Ca^{2+} (calcineurine) (224). Aussi, l'aldostérone induit une augmentation de la fréquence des battements par activation de VDCC de types L et T (137), l'expression de métalloprotéases (199) et l'apoptose (150) impliquant plusieurs voies de signalisation comme les ERK, le statut oxydant et certainement plus encore. Dans les fibroblastes cardiaques, les actions de l'aldostérone sont plus controversées puisque des études démontrent qu'elle peut induire ou non la production de collagène. En effet, dans deux études, l'exposition de fibroblastes cardiaques en culture à l'aldostérone n'a pas affecté la production de collagène mesurée par l'incorporation de proline tritiée (86; 131). Par contre, un autre groupe a démontré que l'exposition de fibroblastes cardiaques de rats adultes à l'aldostérone stimule la synthèse de collagène, mesurée également par incorporation de proline tritiée, et que ceci est inhibé par un antagoniste du MR (41). Puisque les méthodes utilisées sont similaires, il est difficile de comprendre comment les résultats puissent être si différents entre les études.

L'aldostérone plasmatique cause de la fibrose et de l'inflammation au niveau des parois des vaisseaux sanguins. En effet, l'administration d'aldostérone entraîne un dépôt de collagène dans l'aorte dont la médiation se ferait par l'endothéline-1 (173). Elle entraîne également une modulation du pH intracellulaire via l'isoforme 1 des échangeurs Na^+/H^+ (NHE1 ; *Na⁺/H⁺ exchanger 1*) (5; 77). De plus, elle est impliquée dans la prolifération des VSMC par l'activation de ERK types 1/2 et de ERK type 5 (121). L'ANGII peut agir en synergie avec l'aldostérone dans cette prolifération (157). L'implication des MR dans les dommages cellulaires des vaisseaux a bien été démontrée dans un modèle de cochon d'angioplastie coronarienne. Ces animaux reçoivent une diète sodée normale et ont une concentration d'aldostérone plasmatique normale. Pourtant, lorsqu'on administre de l'éplérénone, un antagoniste des MR, en continu à ces animaux sept jours avant l'angioplastie jusqu'au sacrifice, on observe une moins grande occlusion de la lumière vasculaire quatre semaines après l'angioplastie (238). On rend maintenant de plus en plus responsable des dommages tissulaires l'activation inadéquate des MR plutôt que les niveaux d'aldostérone plasmatique [pour une revue (87)].

1.3.4. MÉCANISMES PRÉ-RÉCEPTEURS QUI DIFFÉRENCIENT LES ACTIONS MINÉRALOCORTICOÏDES ET GLUCOCORTICOÏDES

Autant les minéralocorticoïdes que les glucocorticoïdes peuvent lier le MR. Malgré que ces derniers soient en plus grande concentration dans le sang, le MR est principalement activé par les

minéralocorticoïdes. Plusieurs hypothèses ont été émises afin d'expliquer la spécificité de l'aldostérone pour le MR.

1.3.4.1. TRANSCORTINE

La transcortine (CBG ; *cortisol binding globulin*) a été désignée par le passé comme importante dans la sélectivité de la liaison des récepteurs aux corticostéroïdes par son implication dans la séquestration des glucocorticoïdes. En effet, le MR du rein et de l'hippocampe a une activité minéralocorticoïde sauf que l'aldostérone en est responsable dans le rein et que les glucocorticoïdes le sont dans l'hippocampe. Les niveaux élevés de CBG dans le rein auraient été la cause de la sélectivité du MR pour l'aldostérone. Par contre, l'aldostérone est encore le ligand sélectif du MR dans les reins de rats néonataux, alors qu'il est connu que ces derniers ont de très bas taux de CBG (209; 210). Aussi, des sites sélectifs pour l'aldostérone ont été trouvés dans le cerveau de rat même s'il est connu qu'il y a très peu de CBG dans le cerveau de cette espèce [pour une revue (154) La CBG ne serait pas le principal ni probablement le seul mécanisme responsable de la sélectivité du MR pour l'aldostérone.

1.3.4.2. 11 β -HYDROXYSTÉROÏDE DÉSHYDROGÉNASES

Même si les concentrations circulantes de glucocorticoïdes sont cent fois plus élevées que celles de l'aldostérone (87), les MR sont préférentiellement activés par cette dernière. Le groupement sur le C-11 des glucocorticoïdes est important puisqu'elle confère l'activité de ces stéroïdes. Une cétone sur le C-11 rend le corticoïde inactif alors qu'un hydroxyle le rend actif. Les enzymes 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénases (11 β -HSD) sont responsables de ces transformations. Elles existent sous deux isoformes. La 11 β -HSD de type 1 (11 β -HSD1) a une faible affinité pour les glucocorticoïdes (cortisol et corticostérone). Elle transforme les formes 11-kéto des glucocorticoïdes (molécules inactives) en molécules actives. Elle est dépendante du nicotinamide adénine dinucléotide phosphate [NADP(H)] et est bidirectionnelle. Malgré qu'elle soit majoritairement réductase, elle peut aussi agir comme déshydrogénase. Elle est exprimée dans les tissus cibles des glucocorticoïdes notamment le foie, la surrénale (38; 190), l'ovaire, la décidua, le tissu adipeux (190), le rein, l'estomac, le cœur, le testicule et le cerveau (38).

In vitro, il est connu que les MR lient le cortisol, la corticostérone et l'aldostérone avec de très hautes affinités équivalentes (133). La 11 β -HSD de type 2 (11 β -HSD2) permet préférentiellement la liaison

de l'aldostérone aux MR dans les tissus cibles (91) (figure 10) puisqu'elle convertit le cortisol et la corticostérone en dérivés 11-kéto inactifs (cortisone et 11-déhydrocorticostérone respectivement) (78; 91). L'aldostérone est protégée de l'inactivation par le pont hémiacétal entre les C-11 et C-18 (87). La 11 β -HSD2 est présente en grande quantité dans des tissus qui répondent aux minéralocorticoïdes tels que le rein (78; 91), les VSMC (217) et le côlon (91; 241). Chez des individus avec une mutation du gène de la 11 β -HSD2 résultant en une perte de son activité, la concentration des glucocorticoïdes est augmentée et on observe une forte activation des MR qui cause une importante rétention de Na⁺ et une hypertension (242; 243). De plus, dans des VSMC, lorsque l'enzyme est bloquée par la carbenoxolone, les MR occupés par des glucocorticoïdes sont activés (5). Chez des rats dont la 11 β -HSD2 est fonctionnelle, l'enzyme n'est pas suffisante pour inactiver toute la corticostérone, puisque sa liaison peut être mesurée *in vivo* sur les MR (90). Dans les tissus cibles classiques de l'aldostérone (i.e. le rein, le côlon), le cortisol agit comme agoniste du MR. Dans les cardiomyocytes et les cellules de l'hippocampe, par exemple, il n'y a pas de 11 β -HSD2 malgré la présence de MR, et les glucocorticoïdes agissent comme antagonistes (99; 183). La surexpression de la 11 β -HSD2 dans le cœur diminue la disponibilité du cortisol et laisse donc libre accès à l'aldostérone pour se lier au MR. Ceci a des effets délétères tels l'hypertrophie, la fibrose et la défaillance cardiaque, ce qui suggère que les glucocorticoïdes ont un rôle protecteur dans ce tissu (183). Ces observations suggèrent que selon le tissu et selon la présence de la 11 β -HSD2, les glucocorticoïdes peuvent agir comme agonistes ou antagonistes. Une explication possible repose sur

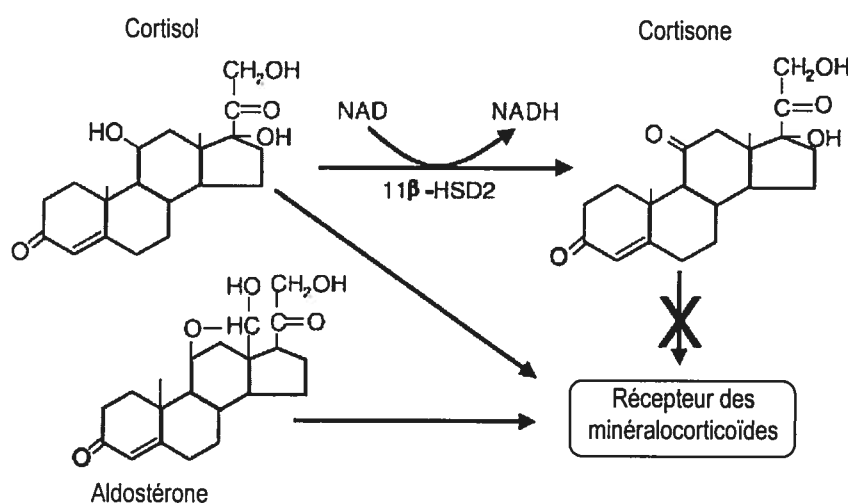


Figure 10. La conversion du cortisol en cortisone par la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase type 2.

Adapté de Funder JW (88).

11 β -HSD2 : 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase type 2 ; NAD : nicotinamide adénine dinucléotide.

l'équilibre entre les quantités de nicotinamide adénine dinucléotide (NAD^+) et de NADH . Le fonctionnement de la $11\beta\text{-HSD2}$ requiert du NAD^+ qui est transformé en NAD(H) . Il est possible que les MR liés aux glucocorticoïdes soient inactifs en présence d'une grande concentration de NADH alors qu'ils seraient actifs lorsqu'elle est basse (dans le cas où la $11\beta\text{-HSD2}$ serait absente ou ne serait pas fonctionnelle) [pour une revue (89)].

En résumé, en plus de compromettre la liaison des glucocorticoïdes sur les MR en les inactivant, l'activation de la $11\beta\text{-HSD2}$ empêcherait l'activation des complexes glucocorticoïdes-MR via l'augmentation de la concentration de NAD(H) cellulaire.

1.3.5. MÉCANISMES POST-RÉCEPTEURS QUI DIFFÉRENCIENT LES ACTIONS MINÉRALOCORTICOÏDES ET GLUCOCORTICOÏDES

Plusieurs théories ont été amenées pour expliquer la spécificité de l'activité minéralocorticoïde par l'aldostérone. Par exemple, on croit que la spécificité d'action d'un récepteur *in vivo* pourrait être causée par un complément de protéines accessoires et de facteurs de transcription spécifiques au tissu [pour une revue (28)]. Une autre avenue possible est que la liaison du MR et du GR à un HRE simple (leur séquence consensus étant similaire) entraînerait une réponse semblable. Toutefois, lorsque l'HRE est composé (deux HRE très près l'un de l'autre pour un même gène), un autre facteur de transcription interviendrait pour rendre différentes les réponses au MR et au GR. Par exemple, dans le cas d'un HRE composé nommé plfG faisant intervenir la liaison du facteur de transcription AP-1, la présence du MR active la transcription alors que celle du GR l'empêche. En effet, des lignées cellulaires qui expriment peu ou pas de MR, de GR ni de AP-1 (cellules murines F9) ont été transfectées avec des vecteurs d'expression de l'un ou l'autre des récepteurs et un gène rapporteur lié à l'HRE plfG. En présence des deux sous-unités de AP-1, cJun et cFos, à différents ratios, le MR réussit moins bien que le GR à réprimer la transcription du gène rapporteur de plfG. Cette différence s'accroît à mesure que la quantité de cJun augmente par rapport à cFos (174). Finalement une autre possibilité est que des facteurs puissent interagir directement avec les récepteurs. La protéine de 46 kDa associée à un récepteur (RAP46 ; *receptor-associating protein of approximately 46 kDa*) en serait un exemple. Cette protéine est exprimée dans le rein et n'interagit pas avec le MR, mais est coexprimée avec le GR (61). La transactivation de GR est inhibée par RAP46 (134; 203), alors que celle du MR n'est pas modifiée (203).

1.4. GROSSESSE

Afin de permettre la naissance d'un enfant viable et en santé, plusieurs adaptations doivent se produire chez la mère. Nous nous intéresserons en particulier aux adaptations rénales et cardiovasculaires chez l'humain et la rate, au rôle du placenta, à l'hypertension de grossesse et aux modèles animaux étudiant cette pathologie.

1.4.1. ADAPTATIONS MATERNELLES À LA GROSSESSE

Les adaptations à la grossesse chez la femme sont décrites ci-après. Celles survenant chez la rate seront expliquées à la section 1.4.4. Au cours de la grossesse, on observe une baisse de la pression artérielle malgré des augmentations de l'activité du SRAA et du volume circulant (volumes sanguin et plasmatique). Cette dernière est reflétée par l'augmentation de la réabsorption d'eau à partir de la sixième semaine de grossesse qui atteint son maximum à la 36^e semaine (50). Cela conduit à une augmentation du poids de la mère, une hémodilution, une anémie physiologique et une augmentation du débit cardiaque (100). Certains ont démontré que la masse des globules rouges augmentait lentement mais progressivement à partir de la dixième semaine de grossesse (206), alors que d'autres ont observé qu'elle restait stable tout au cours de la grossesse (50). Il reste que dans les deux cas, elle ne suit pas l'augmentation du volume circulant, qui doit s'élever afin de remplir les vaisseaux dilatés et d'amener du sang à l'unité fœto-placentaire (60). Ceci résulte en une baisse de l'hématocrite. L'élévation de la rétention de Na^+ et d'eau est en partie due aux changements de l'osmorégulation et du SRAA. En effet, les valeurs limites de seuil pour la relâche d'AVP et pour la stimulation de la soif sont abaissées de 10 mosmol/kg durant les premières semaines et restent à des niveaux faibles au cours de la grossesse (64), ce qui contribue à stimuler la consommation d'eau et à ainsi diluer les liquides corporels. Une grande partie de la diminution de l'osmolalité s'explique par la baisse de la concentration de Na^+ plasmatique de 3 à 4 mmol/L malgré une augmentation de la rétention de Na^+ de 900 mEq par le rein. Le taux de filtration glomérulaire augmente de 50%, ce qui entraînerait une grande perte de Na^+ si ce dernier n'était pas réabsorbé. Mais en plus de réabsorber le Na^+ filtré additionnel, le rein en réabsorbe plus encore (100) ce dont l'aldostérone pourrait être en grande partie responsable (159). L'ANP, dont les niveaux sont augmentés dans des conditions d'élévation de volume physiologique ou pathologique, serait possiblement un joueur important dans la régulation du volume extracellulaire durant la grossesse. Mais étant donné que ses niveaux sont modifiés ou non dans la grossesse selon la position dans laquelle la mesure est prise (assise ou couchée), il est difficile de comprendre son rôle dans cette condition (201).

Au cours de la grossesse, on observe des élévations du volume et du poids des reins causées par des changements dans la vasculature rénale, le volume interstitiel et l'espace mort urinaire, l'augmentation de ce dernier étant attribuée à la dilatation du pelvis rénal, des calices et des uretères (100). Dès le début de la grossesse, le flot plasmatique rénal augmente (de 75% à la seizième semaine) jusqu'à la 34^e semaine après quoi il diminue quelque peu (74). Le taux de filtration glomérulaire s'élève également dès les premières semaines de grossesse et à la fin du premier trimestre, il est à son maximum qui est maintenu jusqu'à la fin de la grossesse (74). Les conséquences de ces amplifications sont : des réductions des taux plasmatiques de créatinine et d'urée au cours de la grossesse, et une modification des niveaux d'acide urique qui diminue pendant la grossesse, mais remonte à des niveaux de pré-grossesse à terme (65). Alors qu'on pourrait s'attendre à une augmentation de l'excrétion de K^+ par le rein durant la grossesse causée par une augmentation des taux d'aldostérone, on observe plutôt une rétention de K^+ (environ 350 mmol) qui serait accumulé majoritairement dans le placenta et le fœtus ce dont la progestérone pourrait être responsable par son action anti-minéralocorticoïde. Par contre, la concentration plasmatique de K^+ est tout juste sous les niveaux des femmes non enceintes (147). Aussi, on note que l'excrétion rénale de glucose augmente durant la grossesse (63). Finalement, en ce qui concerne les protéines, il a été observé que leur excrétion ne variait pas significativement entre les trimestres, que ce soit pour les protéines totales ou l'albumine seule (114).

Au niveau cardio-vasculaire, une augmentation de la dimension du ventricule gauche du cœur en fin de diastole est accompagnée d'une élévation de la masse de la paroi du ventricule. Il s'agit là d'une faible hypertrophie myocardique (100). Le débit cardiaque augmente durant la grossesse, mais diminue vers la fin (234). Malgré cela, la pression artérielle diminue en raison d'une réduction de la résistance vasculaire qui baisse jusqu'à la moitié de la grossesse et reste ensuite plutôt stable jusqu'au terme (55). Les causes de cette diminution ne sont pas connues, mais plusieurs hypothèses ont été avancées comme la présence de substances vasodilatatrices qui exerceraient des effets sur les artères et veines [pour une revue (204)]. La pression artérielle moyenne ainsi que la pression artérielle diastolique vont être à leur niveau le plus bas à la mi-grossesse et vont retourner à un niveau semblable à la pré-grossesse par la suite alors que la pression artérielle systolique reste assez stable au cours de la grossesse (149). Durant la grossesse, on observe également une baisse de la réactivité vasculaire. En effet, elle est associée à une réponse diminuée à certains vasoconstricteurs. Alors que le SRAA est activé, les vaisseaux maternels sont apparemment

réfractaires aux effets constricteurs de l'ANGII. Il en est de même pour les effets de l'AVP et de l'épinéphrine [pour une revue (181)].

Les niveaux d'aldostérone, de DOC et de cortisol sont augmentés durant la grossesse (73; 163; 164). Cela reflète une modification de la fonction des glandes surrénales. La concentration de CBG double au sixième mois de grossesse par rapport aux personnes non enceintes (72). Les niveaux de cortisol libre, reflétés par l'excrétion urinaire, doublent entre le premier et le troisième trimestre, ce qui s'expliquerait du moins en partie par l'augmentation exponentielle d'hormone de libération de la corticotrophine (CRH ; *corticotropin-releasing hormone*) durant la grossesse (97). Cette dernière est produite par le placenta et les membranes fœtales et est sécrétée dans la circulation maternelle. Il y a une forte corrélation entre les niveaux de CRH, d'ACTH et de cortisol urinaire tout au cours de la grossesse (97). Le rétrocontrôle négatif sur la sécrétion d'ACTH qui se produit normalement lors d'une augmentation des niveaux de cortisol ne survient donc pas durant la grossesse (97). Aussi, les taux de DOC ne sont pas changés par l'ACTH ou la prise de sel, contrairement aux personnes non enceintes, ce qui suggère une source autonome de DOC, comme l'unité fœto-placentaire (163). Aussi, la synthèse d'angiotensinogène par le foie est stimulée par les oestrogènes (101). L'activité rénine plasmatique (PRA ; *plasma renin activity*) augmente aussi tout au cours de la grossesse (50). L'augmentation de l'aldostérone observée serait causée par une plus grande production par la zone glomérulée du cortex surrénalien [chez la rate (42)]. Alors que l'augmentation du SRAA durant la grossesse est énorme, il est paradoxal d'observer que ni une hypokaliémie, ni une hypernatrémie et ni une hausse de pression artérielle ne surviennent. Une explication est possible. La progestérone, qui se retrouve en concentration de plus en plus élevée au cours de la grossesse (50), a une activité anti-minéralocorticoïde *in vivo* (200) et empêcherait donc l'aldostérone d'agir. Il est légitime de se demander alors comment l'aldostérone en présence de si hauts taux de progestérone peut se lier sur son récepteur et pourquoi les niveaux d'aldostérone augmentent tout de même durant la grossesse. La clé de la réponse réside peut-être dans le métabolisme de la progestérone par le rein (185; 186), certains métabolites ayant une plus faible affinité pour le MR que la progestérone (187). L'aldostérone aurait plus de chance de se lier au MR, du moins dans le rein.

1.4.2. PLACENTA

Le placenta, en plus d'être essentiel à l'échange de nutriments avec le fœtus, joue un rôle endocrine en sécrétant des hormones protéiques et stéroïdiennes. Tout d'abord, il sécrète des hormones

semblables aux hormones hypothalamiques comme la gonadolibérine (GnRH ; *gonadotropin-releasing hormone*) placentaire, qui stimule la relâche de gonadotrophine chorionique humaine (hCG ; *human chorionic gonadotropin*) (14), et la CRH placentaire, qui permet la relâche d'ACTH placentaire de manière dose-dépendante (124; 192). Le placenta fabrique également des hormones semblables aux hormones hypophysaires comme la lactogène placentaire, une hormone somatotrophe, qui augmente tout au cours de la grossesse (112) et dont les effets physiologiques sont peu connus, mais il semble qu'elle serait impliquée dans la résistance à l'insuline durant la grossesse (36). Il sécrète aussi l'hormone de croissance placentaire, également somatotrophe, mais qui détiendrait en plus des propriétés lactogéniques et lypolytiques [pour une revue (85)]. Aussi la hCG, une glycoprotéine structurellement semblable à l'hormone stimulant la thyroïde, à l'hormone folliculo-stimulante et à l'hormone lutéinisante est sécrétée par le placenta et permet la prolifération placentaire (85), maintient le corps jaune (111) et stimule la stéroïdogénèse fœtale et placentaire (207). Le placenta synthétise également de l'ACTH identique à l'ACTH hypophysaire qui stimule la production de cortisol (165) et sécrète des facteurs de croissance tels que l'activine et l'inhibine, qui ont des actions opposées sur la relâche de GnRH et de hCG placentaires. Finalement, il synthétise des stéroïdes dont il est le principal producteur après la septième semaine de grossesse (figure 11). Il collabore avec la surrénale fœtale, qui est déficiente en 3β -HSD, l'enzyme qui convertit la prégnénolone et la déhydroépiandrostérone (DHEA ; *dehydroepiandrosterone*) en progestérone et androstènedione, les précurseurs des stéroïdes sexuels. La surrénale fœtale fabrique de la prégnénolone-sulfate, qui est libérée dans la circulation et convertie en progestérone par le placenta qui est retournée au fœtus pour la synthèse de glucocorticoïdes et de minéralocorticoïdes, et de la DHEA-sulfate, qui se rend au foie fœtal qui la convertit en 16α -hydroxydéhydroépiandrostérone-sulfate. Cette dernière sera libérée dans la circulation et atteindra le placenta où elle sera convertie en œstriol (47). Les œstrogènes (œstriol, œstrone, œstradiol), sont principalement synthétisés par le placenta et leurs taux augmentent graduellement jusqu'au terme (146). Ils sont impliqués dans l'augmentation du flot sanguin utérin, dans la stéroïdogénèse placentaire et dans la contractilité de l'utérus lors de la parturition (47). La synthèse de la progestérone, dont la concentration augmente graduellement jusqu'au terme (50), dépend du corps jaune au tout début de la grossesse, mais le placenta prend ensuite la relève. Elle est impliquée dans le maintien du privilège immunologique du fœtus (161; 212) et contre l'action des œstrogènes sur l'utérus (117). De plus, le retrait de la progestérone du myomètre de l'utérus contribuerait possiblement à permettre le déclenchement de la parturition par les œstrogènes [pour une revue (226)]. La 17α -hydroxyprogestérone, dont les taux

commencent à augmenter de manière significative à partir de la 32^e semaine de grossesse, est synthétisée par le corps jaune au début de la grossesse, par les ovaires au deuxième trimestre et par le placenta et les ovaires en fin de grossesse (233). Finalement, le placenta régularise la maturation du fœtus en contrôlant la quantité de glucocorticoïdes qui doit s'y rendre avec les 11 β -HSD1 et 11 β -HSD2 (47).

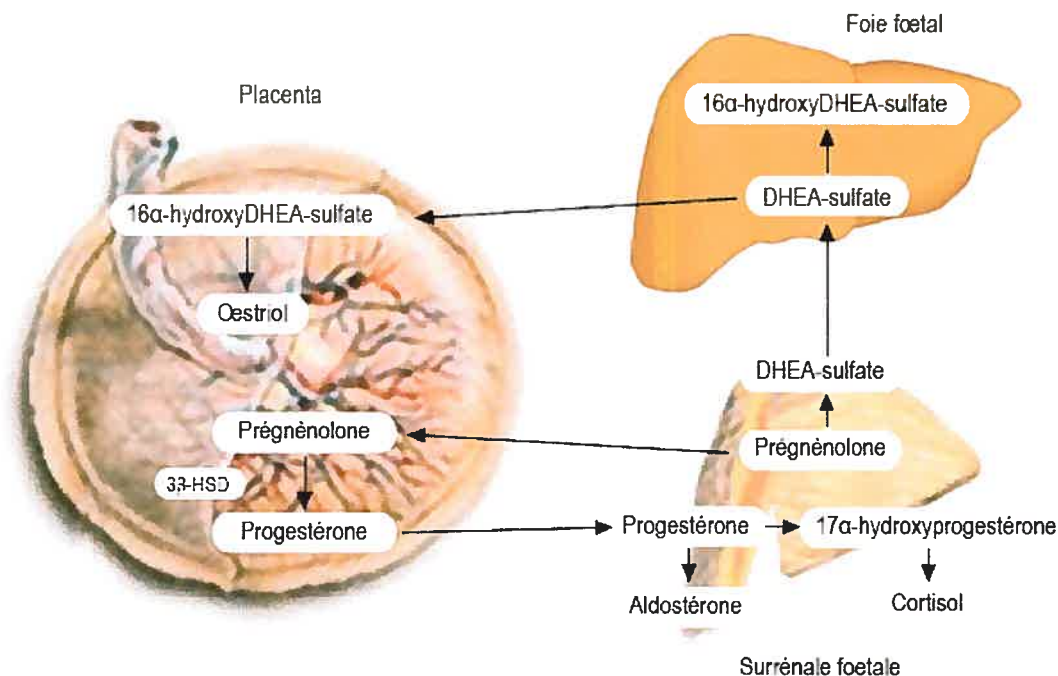


Figure 11. L'échange des précurseurs de stéroïdes entre le fœtus et le placenta.

Adapté de Buster JE (47).

3 β -HSD : 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase ; DHEA : déhydroépiandrostérone.

1.4.3. HYPERTENSION DE GROSSESSE ET PRÉ-ÉCLAMPSIE

Les problèmes d'hypertension durant la grossesse ont une incidence de 6 à 10%. Il s'agit d'une importante cause de morbidité et de mortalité fœtales et maternelles dont l'étiologie n'est pas connue. L'hypertension gestationnelle est décrite comme la présence d'une pression artérielle systolique plus grande ou égale à 140 mmHg ou une pression diastolique de 90 mmHg (1). La pré-éclampsie est définie comme une hypertension gestationnelle accompagnée de protéinurie. Plusieurs croient que le placenta en est responsable puisqu'actuellement l'accouchement est la seule façon de traiter la maladie. Il est de plus en plus accepté qu'un problème survenant lors de l'invasion trophoblastique placentaire des artères utérines spiralées soit en partie responsable du développement de la pré-éclampsie (95). Ce défaut entraîne des problèmes dans les adaptations

cardiovasculaires qui surviennent normalement dans la grossesse en empêchant surtout une bonne perfusion du placenta. Au niveau cardiovasculaire, il a aussi été observé que la résistance vasculaire périphérique est augmentée (235), que le volume systémique diminue (92) alors qu'au niveau rénal, on remarque que le taux de filtration glomérulaire diminue [pour une revue (136)] et que l'excrétion de Na^+ peut être altérée, même si cela est variable selon que les symptômes de la pré-éclampsie soit apparus ou non (46). On sait également que les niveaux d'ANP seraient augmentés lors de la pré-éclampsie (49). En plus, le SRAA est diminué (138), mais on ne sait pas si c'est une cause ou une conséquence de l'altération de l'excrétion de Na^+ . D'autres hypothèses ont été énoncées pour expliquer la prééclampsie comme celle de la présence de défauts génétiques (237).

1.4.4. GESTATION CHEZ LA RATE ET MODÈLES DE PRÉ-ÉCLAMPSIE

Si la grossesse chez la femme a une durée d'environ 40 semaines, la gestation chez la rate dure 22 jours. Les changements observés au cours de la troisième semaine de gestation de la rate correspondent à ceux notés au cours du deuxième trimestre chez la femme.

La figure 12 illustre les changements observés chez la femme enceinte en comparaison à la rate gestante. Tout comme dans le cas de la grossesse chez la femme, la rate subit un gain de volume extracellulaire (54) qui se reflète sur le volume plasmatique qui augmente également tout au long de la gestation (8; 17). Ces observations sont consistantes avec la baisse de l'hématocrite (8; 16). Tout comme chez la femme, une hémodilution survient telle qu'observée par une baisse de l'osmolalité plasmatique (8). Ces derniers changements se produisent à la fin de la gestation chez la rate alors qu'elles sont observées plutôt au début et à la mi-grossesse chez la femme. La flot plasmatique rénal et le taux de filtration glomérulaire augmentent durant la gestation chez la rate [pour des revues (3; 20)]. Aussi, une rétention plus grande de Na^+ par le rein, par rapport aux rates non-gestantes, est observée à partir du dix-septième jour de gestation (8). Certains facteurs influencent cette réabsorption sodique. Selon les études, la PRA augmente (94) ou reste inchangée (16) durant la gestation alors que l'aldostérone monte durant la gestation et surtout à la fin (43; 240). La progestérone augmente également durant la gestation (94) et est possiblement impliquée dans l'inhibition des effets minéralocorticoïdes (200) normalement causés par une élévation de l'aldostérone. Aussi, les concentrations d'œstradiol augmentent (94) et la corticostérone diminue (43; 53) ou reste inchangée (94; 168; 240). Finalement, on note que le rôle de l'ANP est plutôt

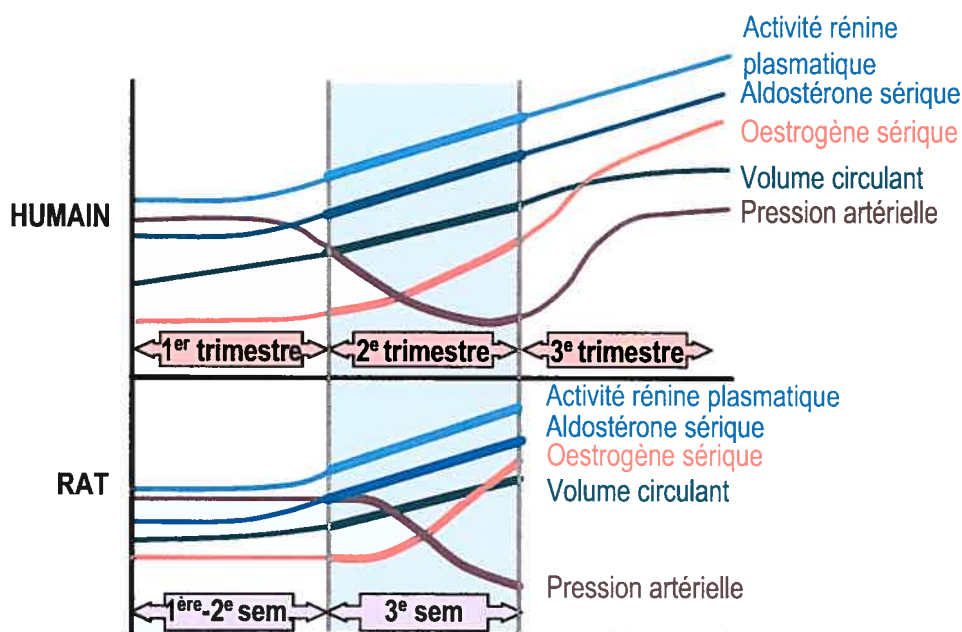


Figure 12. Comparaison entre la grossesse humaine et la gestation chez la rate.

nébuleux. Ses niveaux restent semblables à ceux des rates non-gestantes, malgré une diminution à la toute fin de la gestation (122). De plus, selon les organes, on observe une diminution (170), une augmentation (172) ou aucun changement (83) dans le nombre de sites de liaison à l'ANP, ce qui contribue à entretenir une confusion face à son rôle.

Des modèles animaux ont été créés afin de mieux comprendre la baisse de pression artérielle associée à la gestation et par extension la pré-éclampsie. Ainsi, malgré que l'influx de Ca^{2+} soit diminué dans divers types cellulaires au cours de la gestation [i.e. les cellules de la zone glomérulée de la surrénale (45; 214), l'aorte (197), les artères mésentériques (221) et les lymphocytes (M. Simaan et M. Brochu, résultats non publiés)], l'activation des VDCC pendant la dernière semaine de gestation n'empêche pas la baisse de pression artérielle, mais la retarde (213). Aussi, des suppléments sodiques de 0,9 et 1,8% ont reproduit des caractéristiques de la pré-éclampsie telles que l'hypertension maternelle, la protéinurie, une apparente diminution du volume circulant, une restriction de croissance intra-utérine et une baisse de l'activité du SRAA (21). De plus, un stress oxydatif placentaire a été observé dans ce modèle (22), une maladaptation dans le remodelage des myocytes du ventricule gauche cardiaque (19) ainsi qu'une altération des mécanismes cellulaires cardiaques et rénaux (A. Beauséjour et M. Brochu, article en révision). Par contre, la suractivation du SRAA par une diète faible en Na^+ n'a pas entraîné de changement de la pression artérielle (198).

Des études ont aussi mis en évidence un rôle potentiel du NO dans l'étiologie de la pré-éclampsie. L'administration d'un inhibiteur de la synthèse de NO à des rates gestantes a induit de l'hypertension, de la protéinurie et une restriction de croissance intra-utérine (160). D'autres modèles ont été proposés dont l'ischémie utérine, la résistance à l'insuline, la suractivation du SNA, la suractivation du SRAA, l'activation de la réponse inflammatoire systémique et l'activation de protéines cicatrices qui interfèrent avec l'angiogenèse [pour des revues (179; 180)].

1.5. HYPOTHÈSE DE TRAVAIL ET OBJECTIFS

Malgré l'augmentation du volume circulant et l'activation du SRAA, la grossesse normale est accompagnée d'une baisse de pression artérielle dite paradoxale puisque ces changements sont habituellement associés à des hausses de pression artérielle. Nous avons observé que l'inhibition du SRAA par un supplément sodique en fin de gestation empêche la baisse de pression artérielle associée à la gestation alors qu'elle n'est pas modifiée chez les rates non-gestantes (21). Par contre, la suractivation du SRAA par une diète faible en Na⁺ n'entraîne pas de changement de pression artérielle autant chez les rates gestantes que non-gestantes (198). Afin de dissocier les composantes du SRAA, le présent travail de maîtrise avait pour but d'évaluer le rôle du récepteur des minéralocorticoïdes (MR), et de l'aldostérone, comme élément de ce système et de déterminer son implication dans les changements associés à la gestation. Notre hypothèse de travail est que l'antagonisme des MR entraînera une hausse de la pression artérielle chez les rates gestantes ou du moins empêchera sa baisse.

Pour ce faire, des rates gestantes reçoivent un antagoniste du MR, le canrénoate de potassium (CP), pour la dernière semaine de gestation, moment où on observe la baisse de pression artérielle. Les objectifs sont de déterminer l'effet de l'antagonisme des MR sur :

- 1) le profil de la pression artérielle durant la dernière semaine de gestation sur trois ;
- 2) les paramètres plasmatiques et urinaires, les consommations d'eau et de nourriture, la prise de poids, les poids des organes, des fœtus et des placentas ainsi que les hormones.

La pression artérielle et les différents paramètres physiologiques sont mesurés sur des rates gestantes et non-gestantes ayant reçu le CP. Ces travaux ont un impact important dans la compréhension de l'implication de l'aldostérone et de son récepteur au niveau de la régulation de la pression artérielle durant la gestation. La mise en lumière des mécanismes sous-jacents à la

régulation de la pression artérielle est d'autant plus importante qu'elle nous permettrait de mieux comprendre les altérations survenant dans certaines pathologies telles que l'hypertension gestationnelle et la pré-éclampsie.

2. MATÉRIEL ET MÉTHODES

2.1. ANIMAUX ET PROTOCOLE D'ÉTUDE

Des rates femelles Sprague-Dawley (Charles River Canada; St-Constant, Québec, Canada) pesant entre 225 et 250 g sont accouplées avec des mâles fertiles. Le premier jour de la gestation est déterminé par la présence de spermatozoïdes dans le frottis vaginal matinal. Les rates non-gestantes sont prises au hasard au cours du cycle œstral et pairées aux rates gestantes. Tous les animaux sont hébergés dans des conditions de luminosité (06 :00 à 18 :00) et de température ($21 \pm 3^{\circ}\text{C}$) contrôlées. Ils sont nourris avec une diète normale contenant 0,23% de NaCl (Teklad global 18% protein rodent diet 2018, Harlan Teklad ; Montréal, Québec, Canada). Les femelles expérimentales (non-gestantes et gestantes) reçoivent une solution de CP (Sigma ; St.Louis, MI, États-Unis) (20 mg/100 mL) comme boisson pour la dernière semaine de gestation. Les femelles témoins (non-gestantes et gestantes) reçoivent de l'eau du robinet pour toute la durée de l'expérimentation. À la fin de l'expérimentation (jour 22 de la gestation, le terme est au jour 23), les animaux sont tués par décapitation (entre 9 :00 et 9 :30) et le sang est récolté pour l'analyse des hormones et des électrolytes. L'étude est approuvée par le comité local de protection des animaux, accrédité par le Conseil canadien de protection des animaux.

2.2. MESURES PHYSIOLOGIQUES

La pression artérielle systolique est évaluée par une méthode de mesure indirecte (Non-invasive Blood Pressure System for Rats and Mice RTBP 2000, Kent Scientific Corporation ; Torrington, CT, États-Unis) chez des rates non anesthésiées et analysée par un système d'acquisition de données BioPac (Logiciel Biopac Acknowledge 3.7.3). Les animaux sont acclimatés à la cage de contention et à la prise de pression artérielle aux jours 7 à 11 de l'expérimentation et la pression artérielle est mesurée aux jours 12 à 22. Le poids corporel est noté au jour 1 et puis entre les jours 15 et 22. Les consommations d'eau et de nourriture sont aussi notées chaque jour des jours 15 à 22. Les paramètres fœtaux (poids des placentas, poids des fœtus) ainsi que les poids des organes maternels sont déterminés au jour 22.

2.3. RÉCOLTE DES ÉCHANTILLONS ET ANALYSE

Au jour 22, les animaux sont décapités. Le premier échantillon de sang (0,5 mL) est récolté dans un tube vacutainer K₂ EDTA (Becton Dickinson; Franklin Lakes, NJ, États-Unis) et un aliquot est utilisé pour la mesure de l'hématocrite. Après une centrifugation à 1500 g pendant 20 minutes à 4°C, le plasma est entreposé à -80°C pour les mesures de la PRA. Le deuxième échantillon est récolté dans

un tube vacutainer en verre sans anticoagulant (Benton Dickinson), centrifugé, et le sérum est entreposé à -80°C pour les mesures de corticostérone et d'aldostérone. Le troisième échantillon est récolté dans un tube vacutainer lithium-héparine (Benton Dickinson), centrifugé et utilisé pour la détermination des électrolytes plasmatiques et de la créatinine. Le Na^{+} et le K^{+} sont mesurés avec des électrodes spécifiques, le Ca^{2+} total par une réaction colorimétrique, l'urée par conductibilité avec une électrode et la créatinine par un test enzymatique colorimétrique. Au jour 20, les rates sont placées dans des cages métaboliques individuelles pour la récolte d'échantillons urinaires. Le volume urinaire est déterminé et un aliquot est utilisé pour la mesure des concentrations de Na^{+} , de K^{+} , de Ca^{2+} total, d'urée, de créatinine et de la quantité de protéines excrétées sur une période de 24 heures. Le Ca^{2+} ionisé plasmatique est calculé à partir de la valeur du Ca^{2+} total et de la concentration de protéines. Ces analyses biochimiques, plasmatiques et urinaires, à part la mesure de protéines urinaires [quantifiées avec du réactif Bio-Rad (Bio-Rad Laboratories, Mississauga, Ontario)], ont été effectuées par le laboratoire de biochimie du Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine.

La PRA est déterminée indirectement par radioimmunoessai de l'ANGI générée durant une période d'incubation de deux heures (109). L'anticorps utilisé provient de Peninsula Laboratories (Belmont, CA, États-Unis). Les mesures d'aldostérone et de corticostérone sont obtenues directement du sérum avec des trousse de radioimmunoessais commerciales (aldostérone : Diagnostic Products Corporation ; Los Angeles, CA, États-Unis ; corticostérone ; MP Biomedicals, Orangeburg, NY, États-Unis). La réactivité croisée de l'anticorps de l'aldostérone avec la progestérone est plus petite que 0,007%.

2.4. ANALYSES STATISTIQUES

Les pressions artérielles systoliques sont comparées dans chaque groupe avec les valeurs de pré-traitement stables par analyse factorielle de variance (ANOVA) à deux critères de classification c'est-à-dire le temps et l'administration de CP (GraphPad Prism 4.0; GraphPad Software, San Diego, CA, États-Unis). Les paramètres placentaires et les fœtus sont comparés par test t de Student. Les autres résultats sont comparés par ANOVA à deux critères de classification, c'est-à-dire la gestation et l'administration de CP. Ce test statistique identifie également les effets d'interaction, c'est-à-dire lorsque l'administration de CP a un effet différent selon que les rates soient gestantes ou non. Un post-test de type Bonferroni a été effectué groupe par groupe pour évaluer les impacts de la

gestation et du CP (GraphPad Prism 4.0; GraphPad Software). Tous les résultats sont exprimés selon la moyenne \pm l'erreur-type avec des numéros entre parenthèses qui correspondent au nombre d'animaux étudiés. Une valeur est considérée comme statistiquement significative lorsque $p < 0,05$.

3. RÉSULTATS

3.1. PRESSION ARTÉRIELLE SYSTOLIQUE

La figure 13 illustre la pression artérielle systolique des rates non-gestantes (figure 13A) et gestantes (figure 13B). Entre les jours 12 et 15, les rates sont déjà séparées selon qu'elles recevront ou non le CP. Le traitement n'est administré qu'à partir du jour 15. Avant l'administration du traitement, la pression artérielle systolique était similaire entre les groupes. Le traitement au CP n'a pas affecté la pression artérielle systolique chez les rates non-gestantes. Les groupes de rates gestantes non traitées et traitées au CP ont une baisse de pression artérielle durant la gestation. Les rates gestantes ayant reçu le traitement ont montré une baisse de pression artérielle systolique exacerbée lorsque comparées aux rates gestantes témoins non traitées.

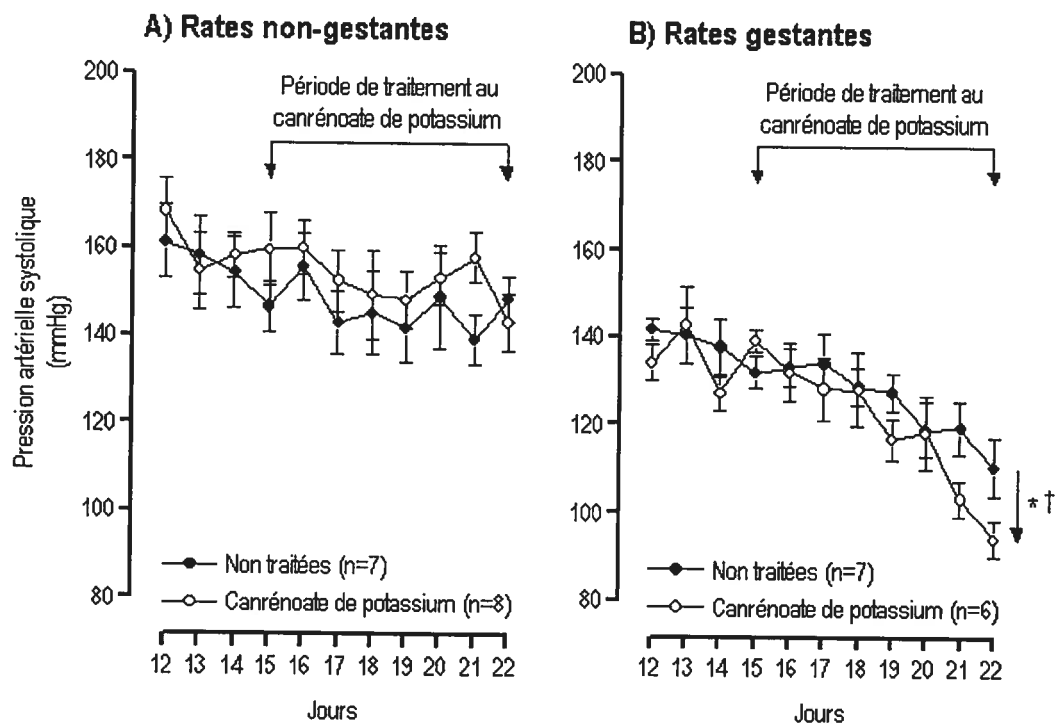


Figure 13. Effet du traitement au canrénoate de potassium sur la pression artérielle systolique des rates non-gestantes et gestantes. Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre d'animaux utilisés. Les résultats sont exprimés selon la moyenne \pm l'erreur-type. Les résultats sont comparés par analyse factorielle de variance pour mesures répétées par rapport aux valeurs de pré-traitement. Les symboles représentent : *, un effet de la gestation; †, un effet du CP.

3.2. CARACTÉRISATION PHYSIOLOGIQUE DES ANIMAUX

Durant les 14 premiers jours de l'expérimentation, toutes les rates boivent de l'eau du robinet. Tel qu'illustré à la figure 14A, pour la période du traitement (jour 15 au jour 22), la consommation d'eau est significativement plus grande chez les rates gestantes que chez les rates non-gestantes. Le traitement au CP a significativement accru de 24% la consommation d'eau chez les rates non-gestantes. Par contre, bien que ce ne soit pas significatif, l'opposé se produit chez les rates gestantes avec une diminution de 12%. Un effet d'interaction est observé. Cela indique que le traitement ait des effets opposés selon que les rates soient gestantes ou non.

La consommation de nourriture est augmentée par la gestation alors que le CP n'a pas d'effet sur ce paramètre aussi bien chez les rates non-gestantes que chez les rates gestantes (figure 14B). Tel que prévu, la gestation a affecté le poids corporel des rates (figure 14C). Comme illustré à la figure 14D, un effet d'interaction est observé. En effet, pendant le traitement au CP, la prise de poids augmente chez les rates non-gestantes traitées par rapport à leurs témoins alors que la prise de poids des rates gestantes est plus faible lors du traitement au CP. Le poids relatif des différents organes a été affecté par la prise de CP seulement dans le cas du ventricule gauche alors que la gestation en elle-même diminue les poids relatifs des organes pesés, c'est-à-dire le cœur, le ventricule gauche et les reins (figures 14E, 14F et 14G).

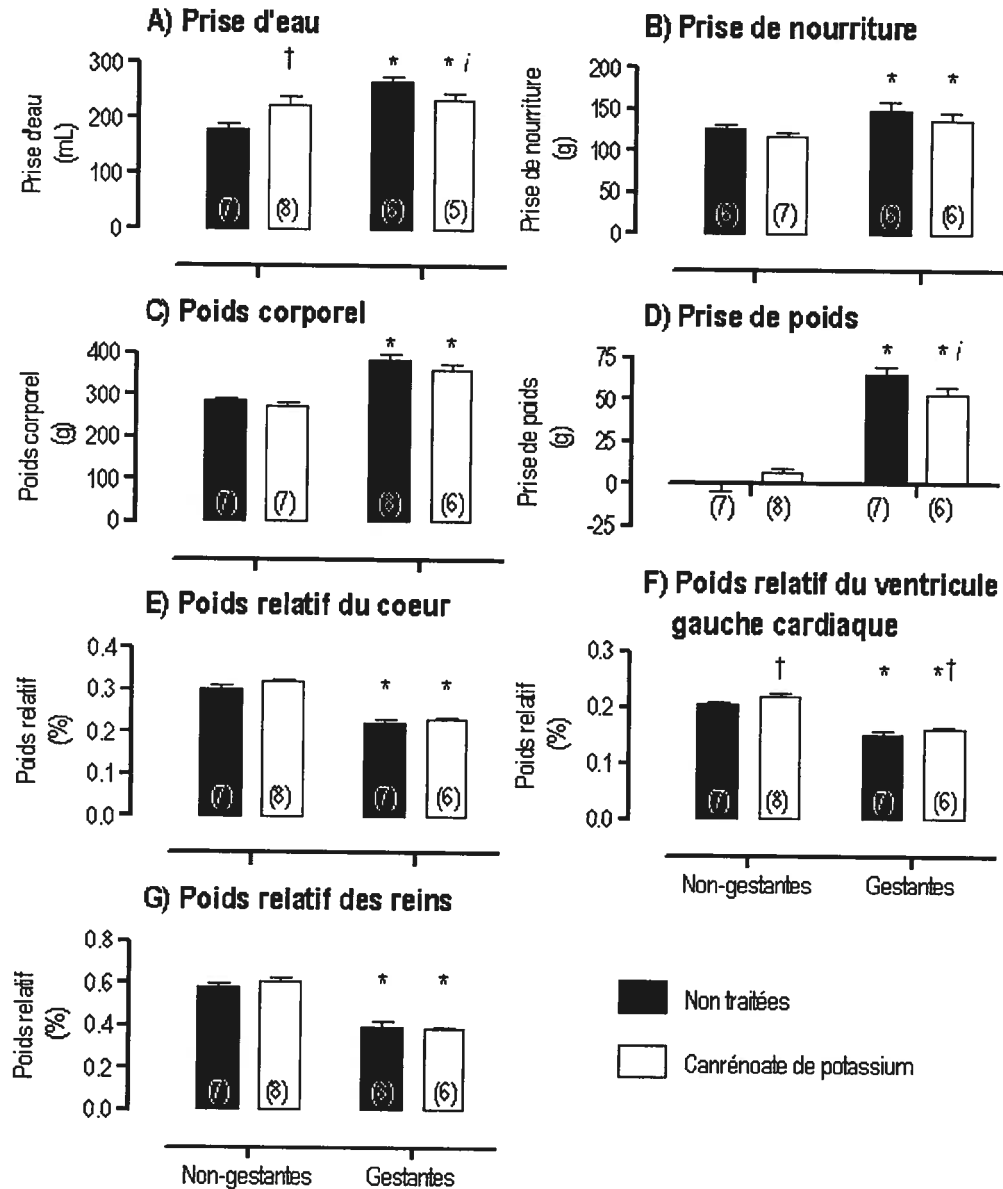


Figure 14. Effets du traitement au canrénoate de potassium et de la gestation sur la consommation d'eau et de nourriture, la prise de poids ainsi que sur le poids corporel et le poids relatif des organes des rates non-gestantes et gestantes. Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre d'animaux utilisés. Les résultats sont exprimés selon la moyenne \pm l'erreur-type. Les résultats sont comparés par analyse factorielle de variance à deux critères de classification. Les symboles représentent : *, un effet de la gestation; †, un effet du CP; i, un effet d'interaction.

3.3. ACTIVITÉ DU SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTÉRON ET CONCENTRATION DE LA CORTICOSTÉRON

Qu'il s'agisse de la PRA, de l'aldostérone ou de la corticostérone, on observe des augmentations significatives de ces paramètres en réponse à la gestation. Aucun de ces paramètres n'est affecté par l'administration de CP aussi bien chez les rates gestantes que non-gestantes (figures 15A, 15B et 15C).

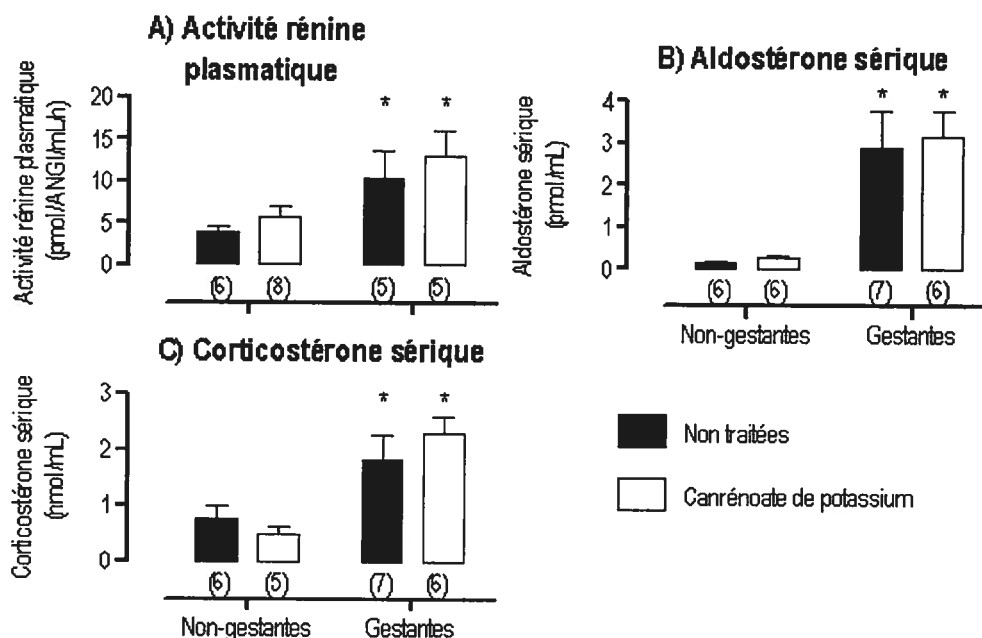


Figure 15. Effets du traitement au canrénoate de potassium et de la gestation sur l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone et la concentration sérique de corticostérone des rates non-gestantes et gestantes. Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre d'animaux utilisés. Les résultats sont exprimés selon la moyenne \pm l'erreur-type. Les résultats sont comparés par analyse factorielle de variance à deux critères de classification. Le symbole représente : *, un effet de la gestation.

3.4. PARAMÈTRES FŒTAUX ET PLACENTAIRES

Les moyennes des poids des placentas et des bébés ainsi que le nombre de bébés ne sont pas modifiés par le traitement au CP (figures 16A, 16B et 16C).

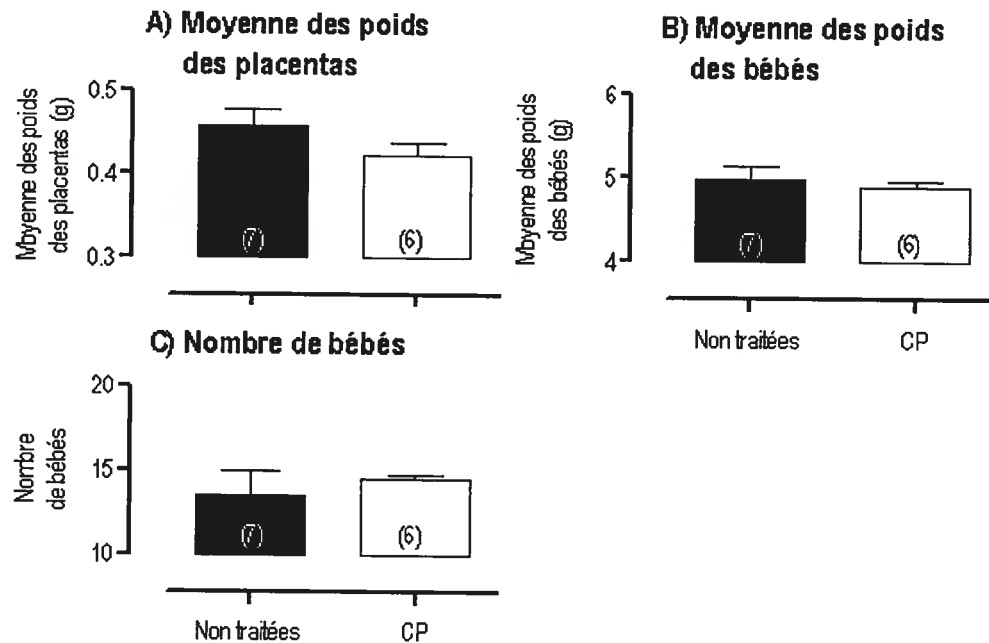


Figure 16. Effets du traitement au canrénoate de potassium sur la moyenne des poids des placentas des rates gestantes ainsi que sur le poids des bébés et le nombre de bébés. Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre d'animaux utilisés. Les résultats sont exprimés selon la moyenne \pm l'erreur-type. Les résultats sont comparés par test t de Student. Abréviations : CP, canrénoate de potassium.

3.5. PARAMÈTRES PLASMATIQUES

Ces paramètres ont été mesurés au jour 22 de l'expérimentation. La gestation entraîne une hémodilution. Ceci est observé par des baisses significatives des concentrations de K^+ (figure 17B), de Ca^{2+} total (figure 17C), d'urée (figure 17E) et de l'osmolalité plasmatiques (figure 17 G), et des diminutions non significatives d'autres paramètres tels que le Na^+ (figure 17A) et le Ca^{2+} ionisé calculé (figure 17D). D'autre part, on observe que le CP a peu ou pas d'effet sur ces paramètres sauf pour le Ca^{2+} ionisé calculé où l'on observe une interaction (figure 17D). En effet, le CP augmente le Ca^{2+} ionisé calculé chez les rates non-gestantes alors que ce paramètre est diminué par le CP chez les rates gestantes. La créatinine plasmatique est augmentée chez les rates gestantes alors que le CP n'affecte pas ce paramètre, malgré qu'une tendance à la hausse soit observée chez les rates gestantes (figure 17F). Finalement alors que la gestation diminue l'hématocrite, ce qui est une fois de plus relié à une hémodilution, le CP ne la modifie pas (figure 17H).

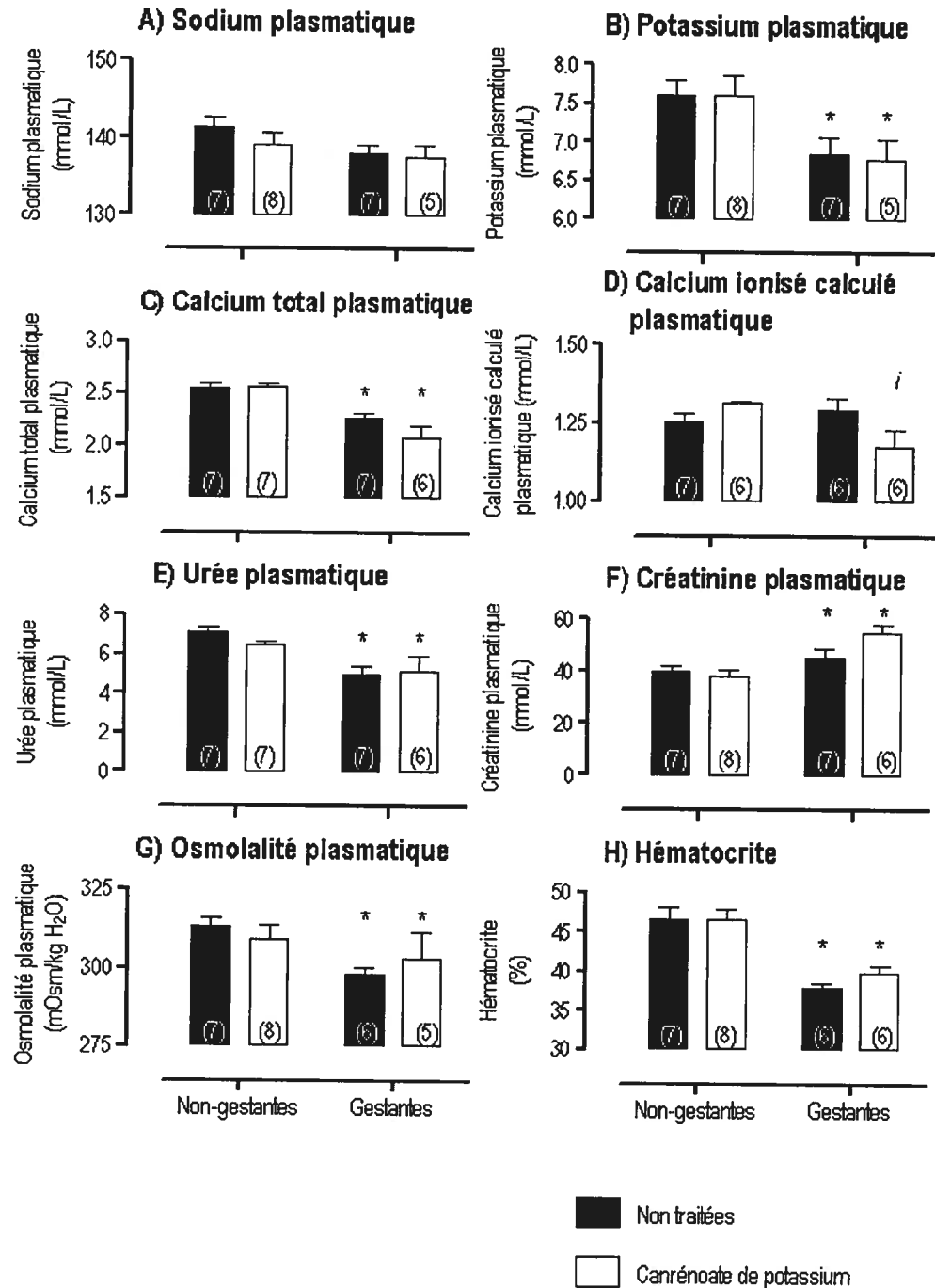


Figure 17. Effets du traitement au canrénoate de potassium et de la gestation sur les concentrations plasmatiques d'électrolytes, d'urée, de créatinine et d'hématocrite des rates non-gestantes et gestantes. Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre d'animaux utilisés. Les résultats sont exprimés selon la moyenne \pm l'erreur-type. Les résultats sont comparés par analyse factorielle de variance à deux critères de classification. Les symboles représentent : *, un effet de la gestation; ⁱ, un effet d'interaction.

3.6. PARAMÈTRES URINAIRES

Au jour 20 de l'expérimentation, les rates ont été mises en cage métabolique. Une augmentation de la consommation d'eau (figure 18A) et une diminution du volume urinaire (figure 18B) sont observées chez les rates gestantes, mais cela n'atteint pas un seuil significatif. Par contre, cela le devient pour la balance hydrique, qui a été calculée individuellement pour chaque rate (volume urinaire soustrait du volume d'eau bue, figure 18C). On constate aussi un effet d'interaction, car la balance hydrique diminue avec le CP chez les rates gestantes. Dans ce groupe, on assiste également à une baisse du contenu en Na^+ urinaire. Ce dernier n'est également pas altéré par le traitement au CP, malgré la tendance à la diminution observée chez les rates gestantes (figure 18D). Bien que la quantité de K^+ contenue dans l'urine semble diminuer pour les rates gestantes traitées au CP, cela n'atteint pas un seuil significatif (figure 18E). Si aucun effet du CP n'est observé en ce qui concerne le Na^+ et le K^+ urinaires, il est probable que ce soit causé par le faible nombre d'échantillons chez les rates gestantes traitées. La quantité de Ca^{2+} urinaire est augmentée chez les rates gestantes. Par contre, ce paramètre n'est pas affecté par le traitement au CP (figure 18F). Chez les rates gestantes, la quantité d'urée urinaire est diminuée. L'administration de CP la réduit de façon encore plus importante, mais cela n'est pas observé chez les rates non-gestantes (figure 18G). La créatinine contenue dans l'urine semble être diminuée par la gestation et le traitement au CP, mais cela n'atteint pas un seuil significatif (figure 18H). Finalement, les protéines urinaires sont diminuées chez les rates gestantes, mais le CP n'a pas d'effet significatif malgré qu'elles semblent diminuer chez les rates non-gestantes (figure 18I).

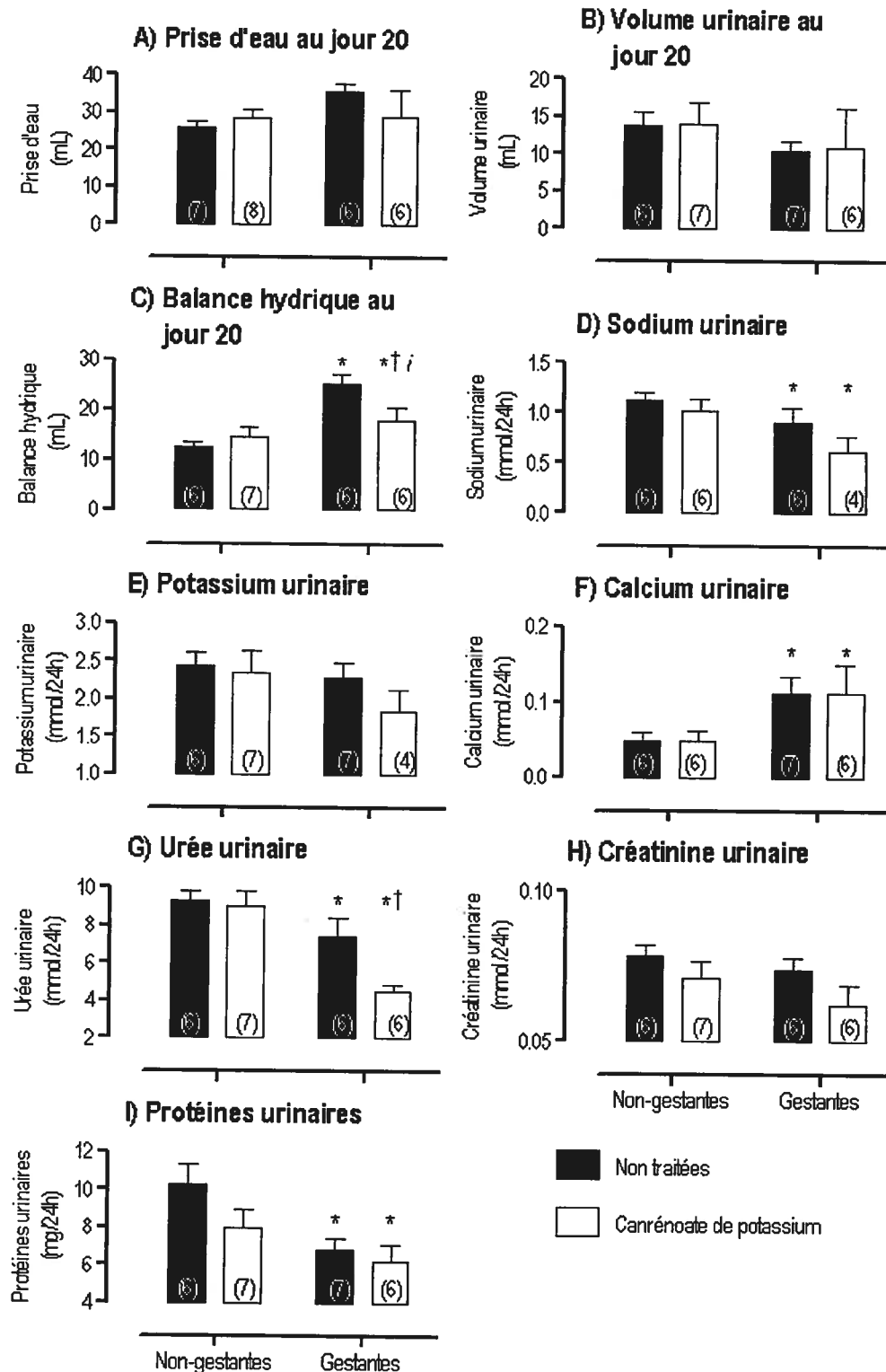


Figure 18. Effets du traitement au canrénate de potassium et de la gestation sur la prise d'eau, le volume urinaire, la balance hydrique et les concentrations urinaires d'électrolytes, d'urée, de créatinine et de protéines des rates non-gestantes et gestantes au jour 20. Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre d'animaux utilisés. Les résultats sont exprimés selon la moyenne \pm l'erreur-type. Les résultats sont comparés par analyse factorielle de variance à deux critères de classification. Les symboles représentent : *, un effet de la gestation; †, un effet du CP; i, un effet d'interaction.

4. DISCUSSION

L'antagonisme des MR par le CP n'a pas entraîné de hausse de la pression artérielle durant la gestation. L'hypothèse de départ est donc réfutée. La réflexion qui suit tentera d'expliquer ce qui a causé la plus forte baisse de pression artérielle observée chez ces rates.

Les mécanismes impliqués dans la régulation de la pression artérielle durant la grossesse ne sont pas encore compris. La diminution de la pression artérielle observée pendant le deuxième trimestre chez l'humain (50; 73; 163) et vers la fin de la gestation chez la rate (23; 198) est paradoxalement associée à une augmentation de l'activité du SRAA. Nous voulions séparer les composantes du SRAA afin de déterminer si les MR sont responsables de ce paradoxe. Pour ce faire, nous avons bloqué le MR par un traitement au CP et avons déterminé les conséquences chez les rates non-gestantes et gestantes.

Il a été démontré qu'une dose de 20 mg/kg/jour de CP inhibe spécifiquement les effets cardiovasculaires de l'aldostérone comme l'accumulation de collagène dans les cardiomyocytes (6) et qu'elle n'entraîne aucun effet diurétique chez des rats normaux (33). Afin de déterminer la concentration requise de CP dans l'eau de boisson, nous avons utilisé les données relatives à la consommation d'eau des rates et leur poids selon des projets antérieurs. En tenant compte de la prise quotidienne d'eau et du poids corporel moyen entre les jours 15 et 22 (correspondant à la période de traitement), les rates non-gestantes ont reçu une dose moyenne de 23,7 mg/kg/jour et les rates gestantes, une dose moyenne de 19,7 mg/kg/jour. Nous ne considérons pas que la plus forte consommation de CP par les rates non-gestantes ait de conséquences étant donné que le CP n'affecte pas la pression artérielle chez ces rates. Ces observations corroborent celles d'autres travaux qui mettent en évidence une absence d'effets anti-minéralocorticoïdes significatifs sur la pression artérielle chez des rats âgés traités afin de prévenir la fibrose aortique (dose de spironolactone de 200 mg/kg/jour *per os*) (135) et dans un modèle de rats spontanément hypertendus avec insuffisance cardiaque pour lequel on voulait prévenir l'apparition de l'hypertension (dose de spironolactone de 20 mg/kg/jour *per os*) (127). Nos travaux associés à ceux de Lacolley et collègues (135) suggèrent que les animaux normotendus n'ont pas de baisse de pression artérielle en réponse à ce type de traitement anti-hypertenseur. De plus, bien que les études citées précédemment utilisent le spironolactone comme antagoniste du MR au lieu du CP, nos résultats sont tout de même comparables. Nous avons au départ choisi d'utiliser le CP, puisqu'il comportait pour nous plusieurs avantages. Bien que le spironolactone soit plus connu, le CP s'y compare. Tout

comme le spironolactone, il est un antagoniste des MR peu sélectif en ce sens qu'il a également des effets progestatifs et anti-androgéniques [pour une revue (67)]. En plus d'être tous deux antagonistes des MR, ces deux composés partagent le même métabolite actif : le canrénone (151). Le CP a l'avantage d'être soluble dans l'eau. L'administration de spironolactone aurait nécessité des injections, un implant sous-cutané ou un gavage des rates. L'éplérénone, un autre composé anti-minéralocorticoïde, est un antagoniste sélectif des MR. Bien qu'il ait *in vitro* une affinité plus faible que le spironolactone pour les MR, leur action *in vivo* est semblable excepté que l'éplérénone a peu d'affinité pour les autres récepteurs stéroïdiens [pour une revue (67)]. Nous ne croyons pas que l'utilisation de ce composé ait été plus avantageuse que celle du CP puisque la gestation en soi est un état pro-progestatif. Le rôle du CP est essentiellement d'être un antagoniste du MR. Il a certes des effets adverses qu'il ne faut pas négliger. Il existe des évidences que le CP diminue l'activité de la Na⁺/K⁺ ATPase hépatique (158) et rénale (225), ce qui est également le cas du spironolactone (158; 225). Nous ne pouvons totalement exclure que les effets observés dans notre étude soient causés par cet effet sur la Na⁺/K⁺ ATPase. D'autres études devront être faites pour s'en assurer.

La plupart des paramètres plasmatiques et urinaires étudiés ne sont pas affectés par le CP autant chez les rates non-gestantes que gestantes, bien que quelques tendances ressortent chez ces dernières. Cela confirme des travaux qui n'ont observé aucune modification de la diurèse, de la natriurèse et de la kaliurèse chez des rats normaux traités avec une dose de 20 mg/kg/jour (33) ou même de 20 mg/jour de CP additionnée de DOC acétate, une hormone à action minéralocorticoïde (123). Dans ces études, l'urée n'avait pas été mesurée. Nous reviendrons à ce paramètre plus tard.

Tout comme Bédard et collègues (23), nous avons observé que la gestation est accompagnée d'une dilution de la plupart des paramètres plasmatiques et urinaires. Une des limitations de notre étude sur les effets rénaux est que la collecte d'urine ait été faite au jour 20 et celle du sang au jour 22. Nous ne pouvons donc calculer les clairances des différents composés. Pour des considérations éthiques, il ne nous est pas possible de prélever des échantillons tous les jours. De plus, pour permettre la récolte d'urine, les rates sont mises dans des cages métaboliques pour une durée de 24 heures et puisqu'elles sont placées sur un grillage, cela leur cause de l'inconfort surtout en fin de gestation, et probablement un grand stress. Cependant, nos résultats nous permettent quand même de percevoir l'hémodilution.

Le laboratoire d'accueil a précédemment démontré qu'une suractivation du SRAA avec une diète faible en Na^+ n'a pas eu d'effet sur la pression artérielle chez les rates gestantes (198). Par contre, des inhibitions de ce système par des suppléments sodiques de 0,9% et 1,8% ont respectivement empêché la baisse de la pression artérielle normalement associée à la gestation et favorisé une augmentation de la pression artérielle par rapport à celle observée au cours des jours 12 à 15 (21). Il est important de mentionner que ni la diète faible en Na^+ ni les suppléments sodiques n'ont affecté la pression artérielle des rates non-gestantes, soulignant la sensibilité du SRAA dans la régulation de la pression artérielle au cours de la gestation (21; 198). Toutefois, lors du blocage d'une seule composante du SRAA, les effets sont différents que lors d'une inhibition complète du système. Une étude chez la femme enceinte a démontré que l'administration de captopril, un inhibiteur de l'ACE, entraîne une baisse de pression artérielle et une augmentation de la PRA plus marquées que chez la femme non enceinte. Ceci suggère que la femme enceinte est plus sensible à des changements induits par le captopril au niveau de l'activité du SRAA (9). Aucune étude similaire n'a été effectuée en bloquant l'action de l'aldostérone chez l'humain, mais nos résultats chez la rate corroborent ce qui a été observé lors du blocage de la synthèse de l'ANGII chez la femme. En effet, bien que les rates gestantes traitées au CP présentent une baisse de pression artérielle comme celle qui est observée au cours de la gestation normale, cette diminution est plus prononcée. Ainsi, la gestation chez la rate comme chez la femme serait associée à une augmentation de la sensibilité lors des changements associés à une modulation du SRAA.

Nous avons observé que le CP induit une augmentation de la prise de poids chez les rates non-gestantes alors qu'il entraîne une prise de poids significativement plus faible chez les rates gestantes. Cette diminution ne peut cependant être expliquée par une baisse de la prise de nourriture, par des changements du poids des fœtus et des placentas ou par un nombre différent de fœtus. Peut-être que la réduction de la balance hydrique (différence entre la quantité d'eau bue et le volume urinaire) consécutive à la baisse non significative de la consommation d'eau (figures 13A et 17A) pourrait être en partie responsable de la plus faible prise de poids. La consommation d'eau est liée à la soif. Il est connu que le seuil de la soif est considérablement diminuée lors de la grossesse (62). Il est possible que le CP interfère avec ce seuil, réduisant ainsi la consommation d'eau par les rates gestantes, mais à notre connaissance cela n'a pas été documenté.

Nous sommes les premiers à rapporter des données relatives aux concentrations d'urée suite à un traitement au CP. Des études chez l'humain ont mis en évidence que les niveaux d'urée plasmatique n'étaient pas modifiés chez des patients recevant du CP, mais ces derniers l'avaient reçu en combinaison avec un inhibiteur de l'ACE (69; 70). Nous avons observé que la dose de CP administrée aux rates non-gestantes ne modifie pas les niveaux plasmatique et urinaire d'urée. Toutefois, le traitement des rates gestantes au CP entraîne une diminution de l'excrétion urinaire d'urée sans changement de la concentration plasmatique. Il a été rapporté que l'expression de l'isoforme A1 des transporteurs de l'urée (UT-A1 ; *urea transporter type A1*) augmente dans la médulla rénale de rats adrénalectomisés alors que l'administration d'aldostérone renverse cette augmentation (96). Toutefois, les niveaux d'urée plasmatique et urinaire n'ont pas été mesurés dans cette étude ; les effets physiologiques de cette diminution des transporteurs ne sont donc pas connus, d'autant plus que cette réduction pourrait être compensée par un mécanisme alternatif. Ainsi, chez les rates gestantes, l'effet du CP sur l'excrétion urinaire d'urée pourrait refléter une adaptation rénale qui serait dépendante des MR et nécessaire seulement durant la gestation pour maintenir les niveaux d'urée. Il serait donc intéressant de connaître les niveaux des transporteurs d'urée (UT-A1 et autres) afin de vérifier si la baisse d'urée urinaire au jour 20 serait causée par des changements de leur expression.

Tel que démontré par d'autres études, des augmentations de la PRA et de l'aldostérone sérique sont observées en fin de gestation (23; 198). Toutefois, autant chez les rates gestantes que non-gestantes, l'administration de CP ne change pas les niveaux de ces composantes. Nos résultats correspondent à ceux d'une autre équipe qui a mesuré les niveaux d'aldostérone après un traitement anti-minéralocorticoïde chez des rats normaux (33). L'aldostérone étant indirectement impliquée dans la réabsorption d'eau, ces résultats sont compatibles avec nos mesures d'hématocrite qui sont diminuées indiquant une augmentation du volume circulant occasionnée par une plus grande réabsorption d'eau.

Les résultats obtenus lors de la mesure de la pression artérielle chez ces rates et lors de l'étude des aortes dans des bains à organes isolés (travaux de maîtrise de Mylène Provencher) ne concordent pas chez les rates non-gestantes. En effet, il a été observé que la contraction à la phényléphrine est plus élevée chez les rates qui ont reçu le CP qu'elles soient gestantes ou non, ce qui démontre une augmentation de la réactivité vasculaire. Pourtant, il n'y a pas d'augmentation de pression artérielle

chez ces rates. Ceci suggère qu'un mécanisme d'adaptation survient chez ces rates. Lors de l'ajout de modulateurs de canaux potassiques et d'un canal calcique en présence de phényléphrine, la contraction est augmentée par le CP chez les rates non-gestantes alors qu'elle est diminuée chez les rates gestantes (M. Provencher et J. St-Louis, résultats non publiés). Des résultats semblables, mais moins prononcés sont également observés lorsque la contraction des aortes s'effectue en présence de chlorure de potassium (M. Provencher et J. St-Louis, résultats non publiés). Cela démontre que la dose de CP utilisée est suffisante pour induire des effets vasculaires sans affecter les concentrations des électrolytes ni le volume sanguin.

La limite majeure de notre étude est le faible nombre d'animaux. Il est certain qu'il existe pour la plupart des paramètres une variabilité inter-animale probablement causée par la souche de rats non consanguine utilisée. Par exemple, lorsque seulement quatre données étaient disponibles pour un groupe d'animaux donné (comme dans les cas des concentrations de Na^+ et de K^+ urinaires), cette variabilité empêche l'atteinte d'un seuil significatif malgré qu'une tendance nette se dessine. Ce problème aurait évidemment pu être grandement atténué par un plus grand nombre d'animaux. Par contre, la quantité d'animaux utilisée a été suffisante pour répondre à notre objectif premier, qui était de déterminer le profil de pression artérielle durant la gestation chez la rate lors de l'administration de CP. Afin de tout de même percevoir des tendances pour les autres paramètres mesurés malgré la variabilité de certaines données, nous avons choisi d'utiliser des ANOVA à deux critères de classification, qui permettent de vérifier les effets de la gestation et du CP. Un post-test permet de détecter quel groupe est différent des autres même si parfois, il n'a pas été assez sensible (comme dans le cas du poids relatif du ventricule gauche cardiaque). Le désavantage de ce test statistique est qu'il ne permet pas systématiquement la comparaison entre tous les groupes.

Plusieurs interrogations subsistent. Comprendre la régulation de la pression artérielle durant la grossesse est primordial afin d'espérer un jour soigner les femmes qui souffrent de pré-éclampsie. On croit que l'événement qui pourrait expliquer l'augmentation du volume circulant durant la grossesse est la baisse du tonus vasculaire systémique (76), ce qui activerait des mécanismes qui permettraient la restauration du volume circulant comme la vasodilatation rénale et l'activation du SRAA (50; 204). Aussi, les œstrogènes seraient en partie responsables de cette activation par la stimulation de la synthèse d'angiotensinogène par le foie (101) et la vasodilatation par activation de la synthèse de NO (239). Ces derniers changements seraient des modulateurs de l'expansion du

volume circulant durant la grossesse. Lorsqu'on observe le profil hormonal des grossesses normales, autant la progestérone que l'aldostérone augmentent progressivement et parallèlement avec le volume circulant. Salas et collègues ont tenté d'identifier si les concentrations d'une ou des hormones impliquées dans la rétention d'eau telles que l'aldostérone, la progestérone ou l'œstradiol étaient modifiées avant ou pendant la baisse du volume circulant mesurée chez les femmes souffrant de pré-éclampsie. Ils ont observé que chez ces femmes, le moment où survient la diminution des niveaux d'aldostérone et d'œstradiol par rapport aux femmes ayant une grossesse normale suit celui où le volume circulant est plus bas que dans la condition normale (202). Ils ont aussi remarqué que les femmes qui développent subséquemment de la pré-éclampsie ont de hauts niveaux de progestérone tôt dans la grossesse (202). D'autres études doivent être faites pour déterminer le rôle de ces stéroïdes. Par exemple, des calculs de ratios de ces hormones pourraient être faits puisqu'un changement du ratio pourrait entraîner des effets différents.

Depuis quelques années, on comprend de mieux en mieux que l'aldostérone à des niveaux trop élevés par rapport à l'équilibre sodique peut avoir des effets pathologiques bien qu'elle soit essentielle à la vie. Suite à une consommation de sel, les rats sensibles au sel ont une élévation de pression artérielle qui peut être empêchée par une injection intra-cérébrale d'un bloqueur du MR (98). Aussi, des études chez des rats uninephrectomisés qui boivent de l'eau salée et à qui on injecte de l'aldostérone démontrent que ces animaux développent de l'hypertension ainsi que de la fibrose et de l'hypertrophie cardiaques. Ces effets ne sont pas observés si les animaux reçoivent une diète faible en Na^+ (40). Fait intéressant, la fibrose et l'hypertrophie cardiaques ne sont pas secondaires à l'augmentation de pression artérielle puisque l'aldostérone seule cause ces effets (247). Aussi, des rats spontanément hypertendus prédisposés aux hémorragies cérébrales ont été étudiés en relation avec l'aldostérone. Ils ont reçu une diète riche en sel et l'administration d'éplérénone n'a pas abaissé la pression artérielle, mais la survie est améliorée et les dommages cérébraux sont réduits (193). Ces études mettent en évidence que l'aldostérone en concentration élevée peut avoir des effets néfastes sur les organes. L'étude des actions de cette hormone durant la grossesse permettrait de comprendre comment l'organisme réussit à s'adapter lorsque la quantité circulante d'aldostérone est physiologiquement élevée. Ceci permettrait de proposer des pistes pour de nouveaux traitements.

Les résultats prometteurs obtenus dans les études utilisant des animaux ont incité des chercheurs à effectuer des essais cliniques sur des patients. Mis à part les traitements plus conventionnels pour

traiter l'hypertension tels que les diurétiques, les bloqueurs du AT₁R ou de l'ACE, par exemple, les antagonistes du MR sont également efficaces. En effet, l'éplérénone est efficace pour traiter l'hypertension en combinaison ou non avec l'énalapril, un bloqueur de l'ACE (176). Les antagonistes du MR seraient également utiles pour améliorer les effets secondaires de l'hypertension comme les dommages cardiaques. L'étude RALES (*Randomized Aldactone Evaluation Study*) a été effectuée sur des patients atteints d'insuffisance cardiaque et démontre que l'ajout de spironolactone, un antagoniste du MR, à faible dose à la thérapie habituelle qui comprend des diurétiques, des bloqueurs du AT₁R, des bloqueurs de l'ACE ou autres améliore la survie et réduit la morbidité (178). Des résultats similaires ont été obtenus dans un essai qui vérifiait l'efficacité de l'éplérénone (177). Dans ces deux dernières études, il ressort que les niveaux d'aldostérone et le statut sodique sont normaux chez les patients. Nous ne nous attendions donc pas à observer de différences dans les niveaux de Na⁺ plasmatique et urinaire chez nos rates traitées au CP, considérant ces études réalisées chez l'humain.

Le cortisol est un autre candidat majeur dans la liaison du MR mis à part l'aldostérone. Son affinité pour le récepteur γ est comparable, mais la transactivation qui s'ensuit est moindre [pour une revue (80)]. Aussi, même en tenant compte de la liaison des glucocorticoïdes sur les protéines plasmatiques qui est plus élevée que celle de l'aldostérone, les niveaux de cortisol libre sont cent fois plus élevés que ceux de l'aldostérone (87). Lors de la présence de 11 β -HSD2, responsable de la conversion des glucocorticoïdes en des composés inactifs dans plusieurs tissus cibles de l'aldostérone, la plupart des MR des tissus épithéliaux sont occupés par le cortisol (ou la corticostérone chez le rat) sans être toutefois activés. Par contre, une activation inadéquate des MR peut survenir lorsque l'activité de la 11 β -HSD2 est altérée. Dans des VSMC, lorsque la 11 β -HSD2 est bloquée, les complexes MR-glucocorticoïdes sont activés et miment l'administration de minéralocorticoïdes exogènes (5). Aussi, dans le syndrome d'excès apparent des minéralocorticoïdes, la 11 β -HSD2 est inefficace, ce qui résulte en une activation inappropriée des MR par les glucocorticoïdes [pour une revue (171)]. Lorsque l'enzyme est bloquée ou inefficace, il est certain que les glucocorticoïdes occupent davantage les MR par rapport aux situations où elle est fonctionnelle, mais cela n'explique pas une augmentation de l'activité minéralocorticoïde. Une hypothèse a été proposée pour expliquer cette situation : des altérations du ratio NAD⁺/NADH. Rappelons que chaque conversion de cortisol en cortisone (ou corticostérone en 11-déhydrocorticostérone) entraîne la transformation d'un NAD⁺ en NADH. Les niveaux de NAD⁺ dans

les cellules étant beaucoup plus élevés que ceux du NADH, une petite baisse des niveaux de NAD⁺ entraîne automatiquement une hausse plus importante de ceux du NADH, ce qui résulte en une altération de la balance NAD⁺/NADH, donc du statut redox. L'activation des MR par les glucocorticoïdes se produirait quand l'équilibre NAD⁺/NADH favorise le NAD⁺. Il est possible que ce changement de statut redox active des co-répresseurs, par exemple, ce qui permettrait le double rôle (occupation vs activation) du complexe MR-glucocorticoïdes [pour une revue (89)]. Si ceci est vrai, le statut redox pourrait être d'une grande importance dans l'activation des MR liés aux glucocorticoïdes dans des tissus où il n'y a pas de 11 β -HSD2. Il y aurait des évidences de cela dans des cardiomyocytes puisque l'aldostérone a des effets sur le MR, mais le cortisol les bloque. Lorsque mis seul, ce dernier n'a pas d'effet agoniste. Par contre, lorsque le statut redox de la cellule est modifié par l'addition de glutathion oxydé, le cortisol ajouté mime l'action de l'aldostérone. Pourtant le glutathion oxydé seul n'a aucun effet. Ceci indique que les glucocorticoïdes auraient des effets différents sur le MR selon le statut redox de la cellule (156).

Les niveaux de cortisol avaient auparavant été mesurés dans des cas de pré-éclampsie, mais ils n'étaient pas différents de la grossesse normale (132). Par contre, les mesures n'ont pas été faites longitudinalement, mais seulement au troisième trimestre. Malgré que les niveaux sériques de cortisol ne semblent pas être impliqués dans la pré-éclampsie, on ne connaît pas s'ils sont en quantité différente dans les tissus. Mais surtout, la vérification du statut oxydant (niveaux de NAD⁺ et de NADH) permettrait d'avoir une idée sur une activation possible des MR par les glucocorticoïdes dans ces tissus. Il serait tout de même intéressant de mesurer au cours de la gestation les niveaux et l'activité de la 11 β -HSD2 dans des tissus cibles du MR.

Une autre voie de modulation du MR peut se faire par la progestérone. Cette dernière a une forte affinité pour le MR bien qu'elle soit pratiquement incapable d'activer le récepteur, ce qui en fait un antagoniste *in vivo* (200). Des mécanismes protecteurs *in vivo* se produisent pour empêcher une trop forte liaison de la progestérone sur le MR. Premièrement, la progestérone est fortement liée à des protéines plasmatiques. Seulement 3% de la progestérone est sous forme libre alors que 30% de l'aldostérone l'est, mais même en tenant compte de ce facteur, la progestérone est encore en excès (75). Un second mécanisme, le métabolisme local de la progestérone par le rein, pourrait donc être impliqué dans la protection du MR. Le groupe de Quinkler et collègues a particulièrement travaillé sur cet aspect et a démontré que même à des concentrations élevées de progestérone, le rein la

transforme successivement et efficacement en plusieurs métabolites dont la 17 α -hydroxyprogestérone (186), une hormone dont les niveaux sont élevés durant la grossesse (233). La présence de CYP17, l'enzyme qui forme la 17 α -hydroxyprogestérone à partir de la progestérone, a été détectée dans le rein. Plusieurs autres enzymes impliquées dans le métabolisme de la progestérone ont également été observées (184). Plus la progestérone est métabolisée, plus les activités antagonistes diminuent. La 17 α -hydroxyprogestérone qui a seulement subi une hydroxylation montre encore une forte activité antagoniste (187). Paradoxalement, la progestérone et certains de ses métabolites sont des inhibiteurs puissants de la 11 β -HSD2 alors que certains autres comme la 17 α -hydroxyprogestérone en sont de moins bons. Donc tout en étant antagoniste du MR, la progestérone augmente la quantité de cortisol disponible pour lui faire compétition pour une place sur les récepteurs (186). De plus, cette inhibition de la 11 β -HSD2, comme dans le cas de son blocage pharmacologique, pourrait causer une plus grande activation du MR par les glucocorticoïdes.

Les expériences précédentes avaient été effectuées *in vitro*. Le groupe de Quinkler et collègues a également démontré physiologiquement le rôle de la progestérone sur le MR. Une infusion d'aldostérone chez des patients adrénalectomisés a diminué le ratio Na⁺ : K⁺ dans l'urine. L'addition de progestérone (en quantité mille fois plus élevée que l'aldostérone) a augmenté un peu ce ratio, ce qui démontre un blocage de l'effet de l'aldostérone et a aussi augmenté significativement les niveaux plasmatiques de 17 α -hydroxyprogestérone. Les niveaux de DOC, une hormone à activité minéralocorticoïde, s'élèvent également dépassant même ceux observés lors de la grossesse. Cela indiquerait que la conversion de la progestérone en DOC par le CYP21 dans des sites autres que la surrénale est un mécanisme paracrine ou autocrine pour protéger le MR et permettre son activation (48; 155; 244; 245). De plus, les infusions de progestérone inhibent la 11 β -HSD2 au niveau rénal comme cela avait été observé *in vitro*. L'augmentation rénale des niveaux de cortisol serait un mécanisme compensatoire pour tout de même permettre l'occupation du MR et son activation en présence d'une forte quantité de progestérone. Ces dernières observations pourraient expliquer la faible activité anti-minéralocorticoïde de la progestérone *in vivo*, surtout dans des conditions dans lesquelles ses niveaux sont très élevés comme la grossesse, par opposition à la grande affinité qu'elle semble avoir *in vitro* (188). Le groupe de Quinkler et collègues a suggéré qu'une altération du métabolisme de la progestérone pourrait être un des problèmes dans la pré-éclampsie (186), ce qui concorde avec l'observation de hauts niveaux de progestérone lors de cette pathologie (202). Il serait

intéressant de vérifier des modifications des niveaux et/ou l'activité des enzymes du métabolisme de la progestérone dans le rein au cours de la gestation, ce qui permettrait d'expliquer comment une activité minéralocorticoïde peut tout de même avoir lieu en présence de fortes quantités de progestérone circulante.

Les résultats obtenus ouvrent la porte à des travaux sur la signalisation de ce récepteur en fonction de ses ligands (i.e. l'aldostérone, le cortisol et la progestérone) ainsi qu'à des études sur le métabolisme de ces hormones afin d'évaluer leur importance dans cette signalisation. Il reste à déterminer dans différents types de tissus cibles des MR et impliqués dans la régulation de la pression artérielle tels que le cœur, le rein et les vaisseaux quelles hormones sont favorisées dans l'accessibilité aux récepteurs. Afin de le déterminer, il est possible de mesurer les niveaux tissulaires d'aldostérone, de corticostérone et de progestérone. Il serait également intéressant de faire des études de liaison afin de déterminer l'affinité de ces ligands dans ces différents tissus pour les MR dans la condition physiologique particulière qu'est la grossesse. De plus, des travaux peuvent être effectués afin de mesurer l'expression de gènes cibles particuliers normalement exprimés lors d'une activation des MR, comme *Sgk1*, ainsi que l'activité de protéines effectrices telles que les ENaC (par la mesure de courants sodiques) et la Na^+/K^+ ATPase (par la mesure de l'hydrolyse de l'ATP en présence ou absence de ouabaïne, une molécule qui inhibe la pompe). Finalement, il serait intéressant de vérifier les niveaux et/ou l'activité d'enzymes qui métabolisent les hormones qui lient les MR telles que la 11β -HSD2, dans le cas de la corticostérone, et de la cascade de protéines qui métabolisent la progestérone, comme CYP17 et CYP21.

En conclusion, nous avons observé que l'administration de CP, un antagoniste du MR, exacerbe la baisse de pression artérielle associée à la gestation. Cependant, plusieurs études restent encore à faire pour permettre la compréhension du paradoxe apparent de la régulation de la pression artérielle durant la grossesse en relation avec le SRAA. Notre étude a permis de cerner le MR comme un joueur d'une grande importance dans cette régulation. Nos travaux sont prometteurs puisqu'ils permettront de faire un pas de plus dans la compréhension de cette situation physiologique et par conséquent, offriront des pistes dans le traitement de pathologies hypertensives de la grossesse.

5. BIBLIOGRAPHIE

1. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 183: S1-S22, 2000.
2. **Aguilera G, Kiss A, Lu A and Camacho C.** Regulation of adrenal steroidogenesis during chronic stress. *Endocr Res* 22: 433-443, 1996.
3. **Alexander EA, Churchill S and Bengel HH.** Renal hemodynamics and volume homeostasis during pregnancy in the rat. *Kidney Int* 18: 173-178, 1980.
4. **Alvarez de la Rosa D, Zhang P, Naray-Fejes-Toth A, Fejes-Toth G and Canessa CM.** The serum and glucocorticoid kinase sgk increases the abundance of epithelial sodium channels in the plasma membrane of *Xenopus* oocytes. *J Biol Chem* 274: 37834-37839, 1999.
5. **Alzamora R, Michea L and Marusic ET.** Role of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase in nongenomic aldosterone effects in human arteries. *Hypertension* 35: 1099-1104, 2000.
6. **Araki T, Shimizu M, Yoshio H, Ino H, Mabuchi H and Takeda R.** Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor and aldosterone antagonist on myocardial collagen in cardiomyopathic hamsters. *Jpn Circ J* 59: 213-218, 1995.
7. **Arriza JL, Weinberger C, Cerelli G, Glaser TM, Handelin BL, Housman DE and Evans RM.** Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA: structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor. *Science* 237: 268-275, 1987.
8. **Atherton JC, Dark JM, Garland HO, Morgan MR, Pidgeon J and Soni S.** Changes in water and electrolyte balance, plasma volume and composition during pregnancy in the rat. *J Physiol* 330: 81-93, 1982.
9. **August P, Mueller FB, Sealey JE and Edersheim TG.** Role of renin-angiotensin system in blood pressure regulation in pregnancy. *Lancet* 345: 896-897, 1995.
10. **Bamberger CM, Bamberger AM, de CM and Chrousos GP.** Glucocorticoid receptor beta, a potential endogenous inhibitor of glucocorticoid action in humans. *J Clin Invest* 95: 2435-2441, 1995.
11. **Bamberger CM, Bamberger AM, Wald M, Chrousos GP and Schulte HM.** Inhibition of mineralocorticoid activity by the beta-isoform of the human glucocorticoid receptor. *J Steroid Biochem Mol Biol* 60: 43-50, 1997.
12. **Barbato JC, Rashid S, Mulrow PJ, Shapiro JI and Franco-Saenz R.** Mechanisms for aldosterone and spironolactone-induced positive inotropic actions in the rat heart. *Hypertension* 44: 751-757, 2004.
13. **Barker PM, Nguyen MS, Gatzky JT, Grubb B, Norman H, Hummler E, Rossier B, Boucher RC and Koller B.** Role of gammaENaC subunit in lung liquid clearance and electrolyte balance in newborn mice. Insights into perinatal adaptation and pseudohypoaldosteronism. *J Clin Invest* 102: 1634-1640, 1998.
14. **Barnea ER and Kaplan M.** Spontaneous, gonadotropin-releasing hormone-induced, and progesterone-inhibited pulsatile secretion of human chorionic gonadotropin in the first trimester placenta in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 69: 215-217, 1989.
15. **Barnett CA and Pritchett EL.** Detection of corticosteroid type I binding sites in heart. *Mol Cell Endocrinol* 56: 191-198, 1988.
16. **Barron WM.** Volume homeostasis during pregnancy in the rat. *Am J Kidney Dis* 9: 296-302, 1987.
17. **Barron WM, Stamoutsos BA and Lindheimer MD.** Role of volume in the regulation of vasopressin secretion during pregnancy in the rat. *J Clin Invest* 73: 923-932, 1984.
18. **Bassett MH, White PC and Rainey WE.** The regulation of aldosterone synthase expression. *Mol Cell Endocrinol* 217: 67-74, 2004.

19. **Bassien-Capsa V, Fouron JC, Comte B and Chorvatova A.** Structural, functional and metabolic remodeling of rat left ventricular myocytes in normal and in sodium-supplemented pregnancy. *Cardiovasc Res* 69: 423-431, 2006.
20. **Baylis C.** Renal hemodynamics and volume control during pregnancy in the rat. *Semin Nephrol* 4: 208-220, 1984.
21. **Beausejour A, Auger K, St-Louis J and Brochu M.** High-sodium intake prevents pregnancy-induced decrease of blood pressure in the rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285: H375-H383, 2003.
22. **Beausejour A, Bibeau K, Lavoie JC, St-Louis J and Brochu M.** Placental Oxidative Stress in a Rat Model of Preeclampsia. *Placenta* 2006.
23. **Bedard S, Sicotte B, St-Louis J and Brochu M.** Modulation of body fluids and angiotensin II receptors in a rat model of intra-uterine growth restriction. *J Physiol* 562: 937-950, 2005.
24. **Begeot M, Langlois D, Penhoat A and Saez JM.** Variations in guanine-binding proteins (Gs, Gi) in cultured bovine adrenal cells. Consequences on the effects of phorbol ester and angiotensin II on adrenocorticotropin-induced and cholera-toxin-induced cAMP production. *Eur J Biochem* 174: 317-321, 1988.
25. **Beguin P, Crambert G, Guennoun S, Garty H, Horisberger JD and Geering K.** CHIF, a member of the FXYD protein family, is a regulator of Na,K-ATPase distinct from the gamma-subunit. *EMBO J* 20: 3993-4002, 2001.
26. **Beltowski J and Wójcicka G.** Regulation of renal tubular sodium transport by cardiac natriuretic peptides: two decades of research. *Med Sci Monit* 8: RA39-RA52, 2002.
27. **Berger S, Bleich M, Schmid W, Cole TJ, Peters J, Watanabe H, Kriz W, Warth R, Greger R and Schutz G.** Mineralocorticoid receptor knockout mice: pathophysiology of Na⁺ metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95: 9424-9429, 1998.
28. **Bhargava A and Pearce D.** Mechanisms of mineralocorticoid action: determinants of receptor specificity and actions of regulated gene products. *Trends Endocrinol Metab* 15: 147-153, 2004.
29. **Bird IM, Mason JI and Rainey WE.** Regulation of type 1 angiotensin II receptor messenger ribonucleic acid expression in human adrenocortical carcinoma H295 cells. *Endocrinology* 134: 2468-2474, 1994.
30. **Bird IM, Pasqualette MM, Rainey WE and Mason JI.** Differential control of 17 alpha-hydroxylase and 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase expression in human adrenocortical H295R cells. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 2171-2178, 1996.
31. **Bledsoe RK, Madauss KP, Holt JA, Apolito CJ, Lambert MH, Pearce KH, Stanley TB, Stewart EL, Trump RP, Willson TM and Williams SP.** A ligand-mediated hydrogen bond network required for the activation of the mineralocorticoid receptor. *J Biol Chem* 280: 31283-31293, 2005.
32. **Bledsoe RK, Montana VG, Stanley TB, Delves CJ, Apolito CJ, McKee DD, Consler TG, Parks DJ, Stewart EL, Willson TM, Lambert MH, Moore JT, Pearce KH and Xu HE.** Crystal structure of the glucocorticoid receptor ligand binding domain reveals a novel mode of receptor dimerization and coactivator recognition. *Cell* 110: 93-105, 2002.
33. **Bos R, Mougenot N, Mediani O, Vanhoutte PM and Lechat P.** Potassium canrenoate, an aldosterone receptor antagonist, reduces isoprenaline-induced cardiac fibrosis in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 309: 1160-1166, 2004.
34. **Boulkroun S, Fay M, Zennaro MC, Escoubet B, Jaisser F, Blot-Chabaud M, Farman N and Courtois-Couty N.** Characterization of rat NDRG2 (N-Myc downstream regulated gene 2), a novel early mineralocorticoid-specific induced gene. *J Biol Chem* 277: 31506-31515, 2002.

35. **Boyd C and Naray-Fejes-Toth A.** Gene regulation of ENaC subunits by serum- and glucocorticoid-inducible kinase-1. *Am J Physiol Renal Physiol* 288: F505-F512, 2005.
36. **Braunstein GD, Rasor JL, Engvall E and Wade ME.** Interrelationships of human chorionic gonadotropin, human placental lactogen, and pregnancy-specific beta 1-glycoprotein throughout normal human gestation. *Am J Obstet Gynecol* 138: 1205-1213, 1980.
37. **Breault L, Lehoux JG and Gallo-Payet N.** Angiotensin II receptors in the human adrenal gland. *Endocr Res* 22: 355-361, 1996.
38. **Brereton PS, van Driel RR, Suhaimi F, Koyama K, Dilley R and Krozowski Z.** Light and electron microscopy localization of the 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type I enzyme in the rat. *Endocrinology* 142: 1644-1651, 2001.
39. **Brewster UC and Perazella MA.** The renin-angiotensin-aldosterone system and the kidney: effects on kidney disease. *Am J Med* 116: 263-272, 2004.
40. **Brilla CG and Weber KT.** Mineralocorticoid excess, dietary sodium, and myocardial fibrosis. *J Lab Clin Med* 120: 893-901, 1992.
41. **Brilla CG, Zhou G, Matsubara L and Weber KT.** Collagen metabolism in cultured adult rat cardiac fibroblasts: response to angiotensin II and aldosterone. *J Mol Cell Cardiol* 26: 809-820, 1994.
42. **Brochu M, Gauvin JP and St-Louis J.** Increase of aldosterone secretion in adrenal cortex suspensions derived from pregnant rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 212: 147-152, 1996.
43. **Brochu M, Lehoux JG and Picard S.** Effects of gestation on enzymes controlling aldosterone synthesis in the rat adrenal. *Endocrinology* 138: 2354-2358, 1997.
44. **Brochu M, Ong H and De LA.** Sites of action of angiotensin II, atrial natriuretic factor and guanabenz, on aldosterone biosynthesis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 38: 575-582, 1991.
45. **Brochu M, Picard S, Jodoin S and St-Louis J.** Effects of dihydropyridines on aldosterone secretion in adrenal capsule preparations from pregnant rats. *Am J Physiol* 272: E18-E24, 1997.
46. **Brown MA, Gallery ED, Ross MR and Esber RP.** Sodium excretion in normal and hypertensive pregnancy: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 159: 297-307, 1988.
47. **Buster JE and Carson SA.** Endocrinology and Diagnosis of Pregnancy. In: *Obstetrics : Normal and problem pregnancies*, edited by Churchill Livingstone. Philadelphia: 2002, p. 3-36.
48. **Casey ML and MacDonald PC.** Formation of deoxycorticosterone from progesterone in extraadrenal tissues: demonstration of steroid 21-hydroxylase activity in human aorta. *J Clin Endocrinol Metab* 55: 804-806, 1982.
49. **Castro LC, Hobel CJ and Gornbein J.** Plasma levels of atrial natriuretic peptide in normal and hypertensive pregnancies: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 171: 1642-1651, 1994.
50. **Chapman AB, Abraham WT, Zamudio S, Coffin C, Merouani A, Young D, Johnson A, Osorio F, Goldberg C, Moore LG, Dahms T and Schrier RW.** Temporal relationships between hormonal and hemodynamic changes in early human pregnancy. *Kidney Int* 54: 2056-2063, 1998.
51. **Chen XL, Bayliss DA, Fern RJ and Barrett PQ.** A role for T-type Ca^{2+} channels in the synergistic control of aldosterone production by ANG II and K^{+} . *Am J Physiol* 276: F674-F683, 1999.
52. **Cherradi N, Brandenburger Y and Capponi AM.** Mitochondrial regulation of mineralocorticoid biosynthesis by calcium and the StAR protein. *Eur J Endocrinol* 139: 249-256, 1998.

53. **Churchill S, Bengel HH, Melby JC and Alexander EA.** Role of aldosterone in sodium retention of pregnancy in the rat. *Am J Physiol* 240: R175-R181, 1981.
54. **Churchill SE, Bengel HH and Alexander EA.** Sodium balance during pregnancy in the rat. *Am J Physiol* 239: R143-R148, 1980.
55. **Clapp JF, III and Capeless E.** Cardiovascular function before, during, and after the first and subsequent pregnancies. *Am J Cardiol* 80: 1469-1473, 1997.
56. **Condon JC, Pezzi V, Drummond BM, Yin S and Rainey WE.** Calmodulin-dependent kinase I regulates adrenal cell expression of aldosterone synthase. *Endocrinology* 143: 3651-3657, 2002.
57. **Connell JM and Davies E.** The new biology of aldosterone. *J Endocrinol* 186: 1-20, 2005.
58. **Cooke BA.** Signal transduction involving cyclic AMP-dependent and cyclic AMP-independent mechanisms in the control of steroidogenesis. *Mol Cell Endocrinol* 151: 25-35, 1999.
59. **Cozza EN, Vila MC, Cevedo-Duncan M, Farese RV and Gomez-Sanchez CE.** Treatment of primary cultures of calf adrenal glomerulosa cells with adrenocorticotropin (ACTH) and phorbol esters: a comparative study of the effects on aldosterone production and ACTH signaling system. *Endocrinology* 126: 2169-2176, 1990.
60. **Crapo RO.** Normal cardiopulmonary physiology during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 39: 3-16, 1996.
61. **Crocoll A, Schneikert J, Hubner S, Martin E and Cato AC.** BAG-1M: a potential specificity determinant of corticosteroid receptor action. *Kidney Int* 57: 1265-1269, 2000.
62. **Davison JM, Gilmore EA, Durr J, Robertson GL and Lindheimer MD.** Altered osmotic thresholds for vasopressin secretion and thirst in human pregnancy. *Am J Physiol* 246: F105-F109, 1984.
63. **Davison JM and Hytten FE.** The effect of pregnancy on the renal handling of glucose. *Br J Obstet Gynaecol* 82: 374-381, 1975.
64. **Davison JM, Vallotton MB and Lindheimer MD.** Plasma osmolality and urinary concentration and dilution during and after pregnancy: evidence that lateral recumbency inhibits maximal urinary concentrating ability. *Br J Obstet Gynaecol* 88: 472-479, 1981.
65. **De Flamingh JP and van der Merwe JV.** A serum biochemical profile of normal pregnancy. *S Afr Med J* 65: 552-555, 1984.
66. **Debonneville C, Flores SY, Kamynina E, Plant PJ, Tauxe C, Thomas MA, Munster C, Chraïbi A, Pratt JH, Horisberger JD, Pearce D, Loffing J and Staub O.** Phosphorylation of Nedd4-2 by Sgk1 regulates epithelial Na(+) channel cell surface expression. *EMBO J* 20: 7052-7059, 2001.
67. **Delyani JA.** Mineralocorticoid receptor antagonists: the evolution of utility and pharmacology. *Kidney Int* 57: 1408-1411, 2000.
68. **Denner K, Rainey WE, Pezzi V, Bird IM, Bernhardt R and Mathis JM.** Differential regulation of 11 beta-hydroxylase and aldosterone synthase in human adrenocortical H295R cells. *Mol Cell Endocrinol* 121: 87-91, 1996.
69. **Di Pasquale P, Alessi V, Barberi O, Scandurra A, Bucca V, Maringhini G, Scalzo S and Paterna S.** The combination ace-inhibitors plus canrenoate in patients with anterior myocardial infarction: safety and tolerability study. *Int J Cardiol* 77: 119-127, 2001.
70. **Di Pasquale P, Cannizzaro S, Scalzo S, Parrinello G, Fasullo S, Giambanco F, Fatta A and Paterna S.** Effects of canrenoate plus angiotensin-converting enzyme inhibitors versus angiotensin-converting enzyme

inhibitors alone on systolic and diastolic function in patients with acute anterior myocardial infarction. *Am Heart J* 150: 919, 2005.

71. **Diakov A and Korbmacher C.** A novel pathway of epithelial sodium channel activation involves a serum- and glucocorticoid-inducible kinase consensus motif in the C terminus of the channel's alpha-subunit. *J Biol Chem* 279: 38134-38142, 2004.
72. **DOE RP, FERNANDEZ R and SEAL US.** Measurement of corticosterone-binding globulin in man. *J Clin Endocrinol Metab* 24: 1029-1039, 1964.
73. **Dorr HG, Heller A, Versmold HT, Sippell WG, Herrmann M, Bidlingmaier F and Knorr D.** Longitudinal study of progestins, mineralocorticoids, and glucocorticoids throughout human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 68: 863-868, 1989.
74. **Dunlop W.** Serial changes in renal haemodynamics during normal human pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 88: 1-9, 1981.
75. **Dunn JF, Nisula BC and Rodbard D.** Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroids to both testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 53: 58-68, 1981.
76. **Duvekot JJ, Cheriex EC, Pieters FA, Menheere PP and Peeters LH.** Early pregnancy changes in hemodynamics and volume homeostasis are consecutive adjustments triggered by a primary fall in systemic vascular tone. *Am J Obstet Gynecol* 169: 1382-1392, 1993.
77. **Ebata S, Muto S, Okada K, Nemoto J, Amemiya M, Saito T and Asano Y.** Aldosterone activates Na⁺/H⁺ exchange in vascular smooth muscle cells by nongenomic and genomic mechanisms. *Kidney Int* 56: 1400-1412, 1999.
78. **Edwards CR, Stewart PM, Burt D, Brett L, McIntyre MA, Sutanto WS, De Kloet ER and Monder C.** Localisation of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase--tissue specific protector of the mineralocorticoid receptor. *Lancet* 2: 986-989, 1988.
79. **Epstein M.** Aldosterone as a determinant of cardiovascular and renal dysfunction. *J R Soc Med* 94: 378-383, 2001.
80. **Fagart J, Pinon GM and Rafestin-Oblin ME.** [Agonists and antagonists of mineralocorticoids. The relation between structure and activity]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 53: 154-157, 2004.
81. **Farman N, Oblin ME, Lombes M, Delahaye F, Westphal HM, Bonvalet JP and Gasc JM.** Immunolocalization of gluco- and mineralocorticoid receptors in rabbit kidney. *Am J Physiol* 260: C226-C233, 1991.
82. **Farman N, Vandewalle A and Bonvalet JP.** Aldosterone binding in isolated tubules I. Biochemical determination in proximal and distal parts of the rabbit nephron. *Am J Physiol* 242: F63-F68, 1982.
83. **Forcier I, St-Louis J and Brochu M.** Characteristics of ANP-binding sites in the adrenal capsules of term-pregnant rats. *Mol Cell Endocrinol* 117: 189-194, 1996.
84. **Foster RH.** Reciprocal influences between the signalling pathways regulating proliferation and steroidogenesis in adrenal glomerulosa cells. *J Mol Endocrinol* 32: 893-902, 2004.
85. **Fuglsang J and Ovesen P.** Aspects of placental growth hormone physiology. *Growth Horm IGF Res* 16: 67-85, 2006.
86. **Fullerton MJ and Funder JW.** Aldosterone and cardiac fibrosis: in vitro studies. *Cardiovasc Res* 28: 1863-1867, 1994.

87. **Funder JW.** Mineralocorticoid receptors: distribution and activation. *Heart Fail Rev* 10: 15-22, 2005.
88. **Funder JW.** Aldosterone, mineralocorticoid receptors and vascular inflammation. *Mol Cell Endocrinol* 217: 263-269, 2004.
89. **Funder JW.** RALES, EPHESUS and redox. *J Steroid Biochem Mol Biol* 93: 121-125, 2005.
90. **Funder JW and Myles K.** Exclusion of corticosterone from epithelial mineralocorticoid receptors is insufficient for selectivity of aldosterone action: in vivo binding studies. *Endocrinology* 137: 5264-5268, 1996.
91. **Funder JW, Pearce PT, Smith R and Smith AI.** Mineralocorticoid action: target tissue specificity is enzyme, not receptor, mediated. *Science* 242: 583-585, 1988.
92. **Gallery ED, Hunyor SN and Gyory AZ.** Plasma volume contraction: a significant factor in both pregnancy-associated hypertension (pre-eclampsia) and chronic hypertension in pregnancy. *Q J Med* 48: 593-602, 1979.
93. **Gardner DG.** Mechanisms of hormone action. In: *Basic & Clinical Endocrinology*, edited by Lange Medical Books/McGraw-Hill. New York: 2001, p. 59-79.
94. **Garland HO, Atherton JC, Baylis C, Morgan MR and Milne CM.** Hormone profiles for progesterone, oestradiol, prolactin, plasma renin activity, aldosterone and corticosterone during pregnancy and pseudopregnancy in two strains of rat: correlation with renal studies. *J Endocrinol* 113: 435-444, 1987.
95. **Gerretsen G, Huisjes HJ and Elema JD.** Morphological changes of the spiral arteries in the placental bed in relation to pre-eclampsia and fetal growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 88: 876-881, 1981.
96. **Gertner RA, Klein JD, Bailey JL, Kim DU, Luo XH, Bagnasco SM and Sands JM.** Aldosterone decreases UT-A1 urea transporter expression via the mineralocorticoid receptor. *J Am Soc Nephrol* 15: 558-565, 2004.
97. **Goland RS, Jozak S and Conwell I.** Placental corticotropin-releasing hormone and the hypercortisolism of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 171: 1287-1291, 1994.
98. **Gomez-Sanchez EP, Fort C and Thwaites D.** Central mineralocorticoid receptor antagonism blocks hypertension in Dahl S/JR rats. *Am J Physiol* 262: E96-E99, 1992.
99. **Gomez-Sanchez EP, Venkataraman MT, Thwaites D and Fort C.** ICV infusion of corticosterone antagonizes ICV-aldosterone hypertension. *Am J Physiol* 258: E649-E653, 1990.
100. **Gordon MC.** Maternal Physiology in Pregnancy. In: *Obstetrics : Normal and problem pregnancies*, edited by Churchill Livingstone. Philadelphia: 2002, p. 63-91.
101. **Gordon MS, Chin WW and Shupnik MA.** Regulation of angiotensinogen gene expression by estrogen. *J Hypertens* 10: 361-366, 1992.
102. **Gougoux A.** Circulation rénale. In: *La physiologie du rein et des liquides corporels*, edited by Gaëtan Morin éditeur. Montréal: 1999, p. 63-80.
103. **Gougoux A.** Réabsorption et sécrétion tubulaires. In: *La physiologie du rein et des liquides corporels*, edited by Gaëtan Morin éditeur. Montréal: 1999, p. 97-108.
104. **Gougoux A.** Structure et fonctions des reins. In: *La physiologie du rein et des liquides corporels*, edited by Gaëtan Morin éditeur. Montréal: 1999, p. 55-61.
105. **Gougoux A.** Filtration glomérulaire. In: *La physiologie du rein et des liquides corporels*, edited by Gaëtan Morin éditeur. Montréal: 1999, p. 81-95.
106. **Greger R.** Physiology of renal sodium transport. *Am J Med Sci* 319: 51-62, 2000.

107. **Gu J, Wen Y, Mison A and Nadler JL.** 12-lipoxygenase pathway increases aldosterone production, 3',5'-cyclic adenosine monophosphate response element-binding protein phosphorylation, and p38 mitogen-activated protein kinase activation in H295R human adrenocortical cells. *Endocrinology* 144: 534-543, 2003.
108. **Gumz ML, Popp MP, Wingo CS and Cain BD.** Early transcriptional effects of aldosterone in a mouse inner medullary collecting duct cell line. *Am J Physiol Renal Physiol* 285: F664-F673, 2003.
109. **Gutkowska J, Boucher R and Genest J.** [Radioimmunologic determination of plasma renin activity]. *Union Med Can* 106: 446-450, 1977.
110. **Guyton AC and Hall JE.** Formation de l'urine dans les reins : I. Filtration glomérulaire, débit sanguin rénal et leur contrôle. In: *Précis de physiologie médicale*, edited by W.B. Saunders Company. Philadelphia: Piccin Nuova Libreria, 2000, p. 305-320.
111. **Hanson FW, Powell JE and Stevens VC.** Effects of HCG and human pituitary LH on steroid secretion and functional life of the human corpus luteum. *J Clin Endocrinol Metab* 32: 211-215, 1971.
112. **Hay DL.** Placental histology and the production of human choriogonadotrophin and its subunits in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 95: 1268-1275, 1988.
113. **Hayashi M, Tapping RI, Chao TH, Lo JF, King CC, Yang Y and Lee JD.** BMK1 mediates growth factor-induced cell proliferation through direct cellular activation of serum and glucocorticoid-inducible kinase. *J Biol Chem* 276: 8631-8634, 2001.
114. **Higby K, Suiter CR, Phelps JY, Siler-Khodr T and Langer O.** Normal values of urinary albumin and total protein excretion during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 171: 984-989, 1994.
115. **Ho MM and Vinson GP.** 11 beta-Hydroxylase gene expression in the rat adrenal cortex. *J Endocrinol* 139: 301-306, 1993.
116. **Hollenberg SM, Weinberger C, Ong ES, Cerelli G, Oro A, Lebo R, Thompson EB, Rosenfeld MG and Evans RM.** Primary structure and expression of a functional human glucocorticoid receptor cDNA. *Nature* 318: 635-641, 1985.
117. **Hsueh AJ, Peck EJ, Jr. and Clark JH.** Progesterone antagonism of the oestrogen receptor and oestrogen-induced uterine growth. *Nature* 254: 337-339, 1975.
118. **Hultman ML, Krasnoperova NV, Li S, Du S, Xia C, Dietz JD, Lala DS, Welsch DJ and Hu X.** The ligand-dependent interaction of mineralocorticoid receptor with coactivator and corepressor peptides suggests multiple activation mechanisms. *Mol Endocrinol* 19: 1460-1473, 2005.
119. **Inoue T, Nonoguchi H and Tomita K.** Physiological effects of vasopressin and atrial natriuretic peptide in the collecting duct. *Cardiovasc Res* 51: 470-480, 2001.
120. **Ishimura K and Fujita H.** Light and electron microscopic immunohistochemistry of the localization of adrenal steroidogenic enzymes. *Microsc Res Tech* 36: 445-453, 1997.
121. **Ishizawa K, Izawa Y, Ito H, Miki C, Miyata K, Fujita Y, Kanematsu Y, Tsuchiya K, Tamaki T, Nishiyama A and Yoshizumi M.** Aldosterone stimulates vascular smooth muscle cell proliferation via big mitogen-activated protein kinase 1 activation. *Hypertension* 46: 1046-1052, 2005.
122. **Jansakul C, King RG, Boura AL, Brennecke SP and Handberg GM.** Plasma levels of atrial natriuretic peptides during pregnancy and post partum in the rat. *J Endocrinol* 120: 113-117, 1989.
123. **Jonassen TE, Promeneur D, Christensen S, Petersen JS and Nielsen S.** Decreased vasopressin-mediated renal water reabsorption in rats with chronic aldosterone-receptor blockade. *Am J Physiol Renal Physiol* 278: F246-F256, 2000.

124. **Jones SA, Brooks AN and Challis JR.** Steroids modulate corticotropin-releasing hormone production in human fetal membranes and placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 68: 825-830, 1989.
125. **Kakiki M, Morohashi K, Nomura M, Omura T and Horie T.** Expression of aldosterone synthase cytochrome P450 (P450aldo) mRNA in rat adrenal glomerulosa cells by angiotensin II type 1 receptor. *Endocr Res* 23: 277-295, 1997.
126. **Kakiki M, Morohashi K, Nomura M, Omura T and Horie T.** Regulation of aldosterone synthase cytochrome P450 (CYP11B2) and 11 beta-hydroxylase cytochrome P450 (CYP11B1) expression in rat adrenal zona glomerulosa cells by low sodium diet and angiotensin II receptor antagonists. *Biol Pharm Bull* 20: 962-968, 1997.
127. **Kambara A, Holycross BJ, Wung P, Schanbacher B, Ghosh S, McCune SA, Bauer JA and Kwiatkowski P.** Combined effects of low-dose oral spironolactone and captopril therapy in a rat model of spontaneous hypertension and heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 41: 830-837, 2003.
128. **Kauppi B, Jakob C, Farnegardh M, Yang J, Ahola H, Alarcon M, Calles K, Engstrom O, Harlan J, Muchmore S, Ramqvist AK, Thorell S, Ohman L, Greer J, Gustafsson JA, Carlstedt-Duke J and Carlquist M.** The three-dimensional structures of antagonistic and agonistic forms of the glucocorticoid receptor ligand-binding domain: RU-486 induces a transconformation that leads to active antagonism. *J Biol Chem* 278: 22748-22754, 2003.
129. **Kellner M, Peiter A, Hafner M, Feuring M, Christ M, Wehling M, Falkenstein E and Losel R.** Early aldosterone up-regulated genes: new pathways for renal disease? *Kidney Int* 64: 1199-1207, 2003.
130. **Kobayashi T and Cohen P.** Activation of serum- and glucocorticoid-regulated protein kinase by agonists that activate phosphatidylinositol 3-kinase is mediated by 3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1 (PDK1) and PDK2. *Biochem J* 339 (Pt 2): 319-328, 1999.
131. **Kohler E, Bertschin S, Woodtli T, Resink T and Erne P.** Does aldosterone-induced cardiac fibrosis involve direct effects on cardiac fibroblasts? *J Vasc Res* 33: 315-326, 1996.
132. **Kopelman JJ and Levitz M.** Plasma cortisol levels and cortisol binding in normal and pre-eclamptic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 108: 925-930, 1970.
133. **Krozowski ZS and Funder JW.** Renal mineralocorticoid receptors and hippocampal corticosterone-binding species have identical intrinsic steroid specificity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 80: 6056-6060, 1983.
134. **Kullmann M, Schneikert J, Moll J, Heck S, Zeiner M, Gehring U and Cato AC.** RAP46 is a negative regulator of glucocorticoid receptor action and hormone-induced apoptosis. *J Biol Chem* 273: 14620-14625, 1998.
135. **Lacolley P, Safar ME, Lucet B, Ledudal K, Labat C and Benetos A.** Prevention of aortic and cardiac fibrosis by spironolactone in old normotensive rats. *J Am Coll Cardiol* 37: 662-667, 2001.
136. **Lafayette R.** The kidney in preeclampsia. *Kidney Int* 67: 1194-1203, 2005.
137. **Lalevée N, Rebsamen MC, Barrere-Lemaire S, Perrier E, Nargeot J, Benitah JP and Rossier MF.** Aldosterone increases T-type calcium channel expression and in vitro beating frequency in neonatal rat cardiomyocytes. *Cardiovasc Res* 67: 216-224, 2005.
138. **Langer B, Grima M, Coquard C, Bader AM, Schlaeder G and Imbs JL.** Plasma active renin, angiotensin I, and angiotensin II during pregnancy and in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 91: 196-202, 1998.
139. **Levick JR.** Control of stroke volume and cardiac output. In: *An introduction to cardiovascular physiology*, Londres: Arnold, 2003, p. 70-95.

140. **Levick JR.** Haemodynamics: flow, blood pressure and resistance. In: An introduction to cardiovascular physiology, Londres: Arnold, 2003, p. 104-130.
141. **Levick JR.** Initiation and nervous control of heartbeat. In: An introduction to cardiovascular physiology, Londres: Arnold, 2003, p. 44-57.
142. **Levick JR.** Cardiovascular receptors, reflexes and central control. In: An introduction to cardiovascular physiology, Londres: Arnold, 2003, p. 278-297.
143. **Levick JR.** Control of blood vessels I: intrinsic control. In: An introduction to cardiovascular physiology, Londres: Arnold, 2003, p. 217-231.
144. **Levick JR.** Control of blood vessels II: extrinsic control. In: An introduction to cardiovascular physiology, Londres: Arnold, 2003, p. 232-250.
145. **Lieberman S and Lin YY.** Reflections on sterol sidechain cleavage process catalyzed by cytochrome P450(scc). *J Steroid Biochem Mol Biol* 78: 1-14, 2001.
146. **Lindberg BS, Johansson ED and Nilsson BA.** Plasma levels of nonconjugated oestrone, oestradiol-17beta and oestriol during uncomplicated pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 32: 21-36, 1974.
147. **Lindheimer MD, Richardson DA, Ehrlich EN and Katz AI.** Potassium homeostasis in pregnancy. *J Reprod Med* 32: 517-522, 1987.
148. **Liu W, Wang J, Sauter NK and Pearce D.** Steroid receptor heterodimerization demonstrated in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92: 12480-12484, 1995.
149. **MacGillivray I, Rose GA and Rowe B.** Blood pressure survey in pregnancy. *Clin Sci* 37: 395-407, 1969.
150. **Mano A, Tatsumi T, Shiraishi J, Keira N, Nomura T, Takeda M, Nishikawa S, Yamanaka S, Matoba S, Kobara M, Tanaka H, Shirayama T, Takamatsu T, Nozawa Y and Matsubara H.** Aldosterone directly induces myocyte apoptosis through calcineurin-dependent pathways. *Circulation* 110: 317-323, 2004.
151. **Mantero F and Lucarelli G.** Aldosterone antagonists in hypertension and heart failure. *Ann Endocrinol (Paris)* 61: 52-60, 2000.
152. **McAllister JM and Hornsby PJ.** Dual regulation of 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase, 17 alpha-hydroxylase, and dehydroepiandrosterone sulfotransferase by adenosine 3',5'-monophosphate and activators of protein kinase C in cultured human adrenocortical cells. *Endocrinology* 122: 2012-2018, 1988.
153. **McDonald FJ, Yang B, Hrstka RF, Drummond HA, Tarr DE, McCray PB, Jr., Stokes JB, Welsh MJ and Williamson RA.** Disruption of the beta subunit of the epithelial Na⁺ channel in mice: hyperkalemia and neonatal death associated with a pseudohypoaldosteronism phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96: 1727-1731, 1999.
154. **McEwen BS, De Kloet ER and Rostene W.** Adrenal steroid receptors and actions in the nervous system. *Physiol Rev* 66: 1121-1188, 1986.
155. **McShane PM and Fencel MD.** Conversion of progesterone to corticosteroids by the midterm fetal adrenal and kidney. *Steroids* 42: 299-310, 1983.
156. **Mihailidou AS, Mardini M, Fraser T, Knights D, and Funder JW.** Agonist/antagonist activity of cortisol in cardiomyocyte mineralocorticoid receptors is determined by redox state. Proceeding of 30th Annual Meeting of the International Aldosterone Meeting , 18. 2004.
157. **Min LJ, Mogi M, Li JM, Iwanami J, Iwai M and Horiuchi M.** Aldosterone and angiotensin II synergistically induce mitogenic response in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 97: 434-442, 2005.

158. **Miner PB, Jr., Sneller M and Crawford SS.** Spironolactone- and canrenone-induced changes in hepatic (Na⁺,K⁺)ATPase activity, surface membrane cholesterol and phospholipid, and fluorescence polarization in the rat. *Hepatology* 3: 481-488, 1983.
159. **Miyamoto S, Shimokawa H, Sumioki H, Touno A and Nakano H.** Circadian rhythm of plasma atrial natriuretic peptide, aldosterone, and blood pressure during the third trimester in normal and preeclamptic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 158: 393-399, 1988.
160. **Molnar M, Suto T, Toth T and Hertelendy F.** Prolonged blockade of nitric oxide synthesis in gravid rats produces sustained hypertension, proteinuria, thrombocytopenia, and intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 170: 1458-1466, 1994.
161. **Moriyama I and Sugawa T.** Progesterone facilitates implantation of xenogenic cultured cells in hamster uterus. *Nat New Biol* 236: 150-152, 1972.
162. **Neves SR, Ram PT and Iyengar R.** G protein pathways. *Science* 296: 1636-1639, 2002.
163. **Nolten WE, Lindheimer MD, Oparil S and Ehrlich EN.** Desoxycorticosterone in normal pregnancy. I. Sequential studies of the secretory patterns of desoxycorticosterone, aldosterone, and cortisol. *Am J Obstet Gynecol* 132: 414-420, 1978.
164. **Nolten WE, Lindheimer MD, Rueckert PA, Oparil S and Ehrlich EN.** Diurnal patterns and regulation of cortisol secretion in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 51: 466-472, 1980.
165. **Nolten WE and Rueckert PA.** Elevated free cortisol index in pregnancy: possible regulatory mechanisms. *Am J Obstet Gynecol* 139: 492-498, 1981.
166. **Oakley RH, Sar M and Cidlowski JA.** The human glucocorticoid receptor beta isoform. Expression, biochemical properties, and putative function. *J Biol Chem* 271: 9550-9559, 1996.
167. **Oakley RH, Webster JC, Sar M, Parker CR, Jr. and Cidlowski JA.** Expression and subcellular distribution of the beta-isoform of the human glucocorticoid receptor. *Endocrinology* 138: 5028-5038, 1997.
168. **Ogle TF and Kitay JI.** Ovarian and adrenal steroids during pregnancy and the oestrous cycle in the rat. *J Endocrinol* 74: 89-98, 1977.
169. **Okoshi MP, Yan X, Okoshi K, Nakayama M, Schuldt AJ, O'Connell TD, Simpson PC and Lorell BH.** Aldosterone directly stimulates cardiac myocyte hypertrophy. *J Card Fail* 10: 511-518, 2004.
170. **Omer S, Vaillancourt P, Peri KG, Varma DR and Mulay S.** Downregulation of renal atrial natriuretic factor receptors and receptor mRNAs during rat pregnancy. *Am J Physiol* 272: F87-F93, 1997.
171. **Palermo M, Quinkler M and Stewart PM.** Apparent mineralocorticoid excess syndrome: an overview. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 48: 687-696, 2004.
172. **Parent A, Schiffrin EL and St-Louis J.** Receptors for Arg8-vasopressin, angiotensin II, and atrial natriuretic peptide in the mesenteric vasculature of pregnant rats. *Can J Physiol Pharmacol* 69: 137-144, 1991.
173. **Park JB and Schiffrin EL.** Cardiac and vascular fibrosis and hypertrophy in aldosterone-infused rats: role of endothelin-1. *Am J Hypertens* 15: 164-169, 2002.
174. **Pearce D and Yamamoto KR.** Mineralocorticoid and glucocorticoid receptor activities distinguished by nonreceptor factors at a composite response element. *Science* 259: 1161-1165, 1993.
175. **Pelletier G, Li S, Luu-The V, Tremblay Y, Belanger A and Labrie F.** Immunoelectron microscopic localization of three key steroidogenic enzymes (cytochrome P450(scc), 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase and cytochrome P450(c17)) in rat adrenal cortex and gonads. *J Endocrinol* 171: 373-383, 2001.

176. **Pitt B, Reichek N, Willenbrock R, Zannad F, Phillips RA, Roniker B, Kleiman J, Krause S, Burns D and Williams GH.** Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation* 108: 1831-1838, 2003.
177. **Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J and Gatlin M.** Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 348: 1309-1321, 2003.
178. **Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J and Wittes J.** The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 341: 709-717, 1999.
179. **Podjarny E, Baylis C and Losonczy G.** Animal models of preeclampsia. *Semin Perinatol* 23: 2-13, 1999.
180. **Podjarny E, Losonczy G and Baylis C.** Animal models of preeclampsia. *Semin Nephrol* 24: 596-606, 2004.
181. **Poston L, McCarthy AL and Ritter JM.** Control of vascular resistance in the maternal and feto-placental arterial beds. *Pharmacol Ther* 65: 215-239, 1995.
182. **Pratt WB and Toft DO.** Steroid receptor interactions with heat shock protein and immunophilin chaperones. *Endocr Rev* 18: 306-360, 1997.
183. **Qin W, Rudolph AE, Bond BR, Rocha R, Blomme EA, Goellner JJ, Funder JW and McMahon EG.** Transgenic model of aldosterone-driven cardiac hypertrophy and heart failure. *Circ Res* 93: 69-76, 2003.
184. **Quinkler M, Bumke-Vogt C, Meyer B, Bahr V, Oelkers W and Diederich S.** The human kidney is a progesterone-metabolizing and androgen-producing organ. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 2803-2809, 2003.
185. **Quinkler M, Johanssen S, Bumke-Vogt C, Oelkers W, Bahr V and Diederich S.** Enzyme-mediated protection of the mineralocorticoid receptor against progesterone in the human kidney. *Mol Cell Endocrinol* 171: 21-24, 2001.
186. **Quinkler M, Johanssen S, Grossmann C, Bahr V, Muller M, Oelkers W and Diederich S.** Progesterone metabolism in the human kidney and inhibition of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 by progesterone and its metabolites. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 4165-4171, 1999.
187. **Quinkler M, Meyer B, Bumke-Vogt C, Grossmann C, Gruber U, Oelkers W, Diederich S and Bahr V.** Agonistic and antagonistic properties of progesterone metabolites at the human mineralocorticoid receptor. *Eur J Endocrinol* 146: 789-799, 2002.
188. **Quinkler M, Meyer B, Oelkers W and Diederich S.** Renal inactivation, mineralocorticoid generation, and 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase inhibition ameliorate the antimineralocorticoid effect of progesterone in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 3767-3772, 2003.
189. **Rashid S and Lewis GF.** The mechanisms of differential glucocorticoid and mineralocorticoid action in the brain and peripheral tissues. *Clin Biochem* 38: 401-409, 2005.
190. **Ricketts ML, Verhaeg JM, Bujalska I, Howie AJ, Rainey WE and Stewart PM.** Immunohistochemical localization of type 1 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase in human tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 1325-1335, 1998.
191. **Robert-Nicoud M, Flahaut M, Elalouf JM, Nicod M, Salinas M, Bens M, Doucet A, Wincker P, Artiguenave F, Horisberger JD, Vandewalle A, Rossier BC and Firsov D.** Transcriptome of a mouse kidney cortical collecting duct cell line: effects of aldosterone and vasopressin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98: 2712-2716, 2001.
192. **Robinson BG, Emanuel RL, Frim DM and Majzoub JA.** Glucocorticoid stimulates expression of corticotropin-releasing hormone gene in human placenta. *Proc Natl Acad Sci U S A* 85: 5244-5248, 1988.

193. **Rocha R and Stier CT, Jr.** Pathophysiological effects of aldosterone in cardiovascular tissues. *Trends Endocrinol Metab* 12: 308-314, 2001.
194. **Rose BD and Post TW.** Effects of hormone on renal function. In: *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*, edited by McGraw-Hill. New York: 2001, p. 163-238.
195. **Rose BD and Post TW.** Regulation of plasma osmolality. In: *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*, edited by McGraw-Hill. New York: 2001, p. 285-298.
196. **Rose BD and Post TW.** Regulation of the effective circulating volume. In: *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*, edited by McGraw-Hill. New York: 2001, p. 258-284.
197. **Roy B, Sicotte B, Brochu M and St-Louis J.** Effects of nifedipine and Bay K 8644 on myotropic responses in aortic rings of pregnant rats. *Eur J Pharmacol* 280: 1-9, 1995.
198. **Roy-Clavel E, Picard S, St-Louis J and Brochu M.** Induction of intrauterine growth restriction with a low-sodium diet fed to pregnant rats. *Am J Obstet Gynecol* 180: 608-613, 1999.
199. **Rude MK, Duhaney TA, Kuster GM, Judge S, Heo J, Colucci WS, Siwik DA and Sam F.** Aldosterone stimulates matrix metalloproteinases and reactive oxygen species in adult rat ventricular cardiomyocytes. *Hypertension* 46: 555-561, 2005.
200. **Rupprecht R, Reul JM, van SB, Spengler D, Soder M, Berning B, Holsboer F and Damm K.** Pharmacological and functional characterization of human mineralocorticoid and glucocorticoid receptor ligands. *Eur J Pharmacol* 247: 145-154, 1993.
201. **Sala C, Campise M, Ambroso G, Motta T, Zanchetti A and Morganti A.** Atrial natriuretic peptide and hemodynamic changes during normal human pregnancy. *Hypertension* 25: 631-636, 1995.
202. **Salas SP, Marshall G, Gutierrez BL and Rosso P.** Time course of maternal plasma volume and hormonal changes in women with preeclampsia or fetal growth restriction. *Hypertension* 47: 203-208, 2006.
203. **Schneikert J, Hubner S, Martin E and Cato AC.** A nuclear action of the eukaryotic cochaperone RAP46 in downregulation of glucocorticoid receptor activity. *J Cell Biol* 146: 929-940, 1999.
204. **Schrier RW and Briner VA.** Peripheral arterial vasodilation hypothesis of sodium and water retention in pregnancy: implications for pathogenesis of preeclampsia-eclampsia. *Obstet Gynecol* 77: 632-639, 1991.
205. **Scott BA, Lawrence B, Nguyen HH and Meyer WJ, III.** Aldosterone and dexamethasone binding in human arterial smooth muscle cells. *J Hypertens* 5: 739-744, 1987.
206. **Scott DE.** Anemia in pregnancy. *Obstet Gynecol Annu* 1: 219-244, 1972.
207. **Seron-Ferre M, Lawrence CC and Jaffe RB.** Role of hCG in regulation of the fetal zone of the human fetal adrenal gland. *J Clin Endocrinol Metab* 46: 834-837, 1978.
208. **Sewer MB and Waterman MR.** Insights into the transcriptional regulation of steroidogenic enzymes and StAR. *Rev Endocr Metab Disord* 2: 269-274, 2001.
209. **Sheppard K and Funder JW.** Type I receptors in parotid, colon, and pituitary are aldosterone selective in vivo. *Am J Physiol* 253: E467-E471, 1987.
210. **Sheppard K and Funder JW.** Mineralocorticoid specificity of renal type I receptors: in vivo binding studies. *Am J Physiol* 252: E224-E229, 1987.

211. **Shinzawa K, Ishibashi S, Murakoshi M, Watanabe K, Kominami S, Kawahara A and Takemori S.** Relationship between zonal distribution of microsomal cytochrome P-450s (P-450(17)alpha,lyase and P-450C21) and steroidogenic activities in guinea-pig adrenal cortex. *J Endocrinol* 119: 191-200, 1988.
212. **Siiteri PK, Febres F, Clemens LE, Chang RJ, Gondos B and Stites D.** Progesterone and maintenance of pregnancy: is progesterone nature's immunosuppressant? *Ann N Y Acad Sci* 286: 384-397, 1977.
213. **Simaan M, Cadorette C, Poterek M, St-Louis J and Brochu M.** Calcium channels contribute to the decrease in blood pressure of pregnant rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 282: H665-H671, 2002.
214. **Simaan M, Picard S, St-Louis J and Brochu M.** Functional alteration of dihydropyridine-sensitive Ca(2+) channels in the adrenal glomerulosa of pregnant rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 278: E925-E932, 2000.
215. **Simard J, Couet J, Durocher F, Labrie Y, Sanchez R, Breton N, Turgeon C and Labrie F.** Structure and tissue-specific expression of a novel member of the rat 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase/delta 5-delta 4 isomerase (3 beta-HSD) family. The exclusive 3 beta-HSD gene expression in the skin. *J Biol Chem* 268: 19659-19668, 1993.
216. **Sirianni R, Sirianni R, Carr BR, Pezzi V and Rainey WE.** A role for src tyrosine kinase in regulating adrenal aldosterone production. *J Mol Endocrinol* 26: 207-215, 2001.
217. **Smith RE, Little PJ, Maguire JA, Stein-Oakley AN and Krozowski ZS.** Vascular localization of the 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type II enzyme. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 23: 549-551, 1996.
218. **Snyder PM, Olson DR and Thomas BC.** Serum and glucocorticoid-regulated kinase modulates Nedd4-2-mediated inhibition of the epithelial Na⁺ channel. *J Biol Chem* 277: 5-8, 2002.
219. **Snyder PM, Steines JC and Olson DR.** Relative contribution of Nedd4 and Nedd4-2 to ENaC regulation in epithelia determined by RNA interference. *J Biol Chem* 279: 5042-5046, 2004.
220. **Spat A and Hunyady L.** Control of aldosterone secretion: a model for convergence in cellular signaling pathways. *Physiol Rev* 84: 489-539, 2004.
221. **St-Louis J, Pare H, Roy B and Brochu M.** Decreased response to vasopressin in the mesenteric resistance arteries of pregnant rats: effects of nifedipine and Bay K 8644. *J Soc Gynecol Investig* 2: 516-522, 1995.
222. **Stocco DM.** StAR protein and the regulation of steroid hormone biosynthesis. *Annu Rev Physiol* 63: 193-213, 2001.
223. **Stockand JD.** New ideas about aldosterone signaling in epithelia. *Am J Physiol Renal Physiol* 282: F559-F576, 2002.
224. **Takeda Y, Yoneda T, Demura M, Usukura M and Mabuchi H.** Calcineurin inhibition attenuates mineralocorticoid-induced cardiac hypertrophy. *Circulation* 105: 677-679, 2002.
225. **Tal DM and Karlsh SJ.** Do canrenone and 6,7-dihydroxylated derivatives compete with ouabain at the same site on Na,K-ATPase? *Mol Pharmacol* 34: 245-249, 1988.
226. **Thijssen JH.** Progesterone receptors in the human uterus and their possible role in parturition. *J Steroid Biochem Mol Biol* 97: 397-400, 2005.
227. **Tortora GJ and Grabowski SR.** Le système nerveux autonome. In: Principes d'anatomie et de physiologie, edited by John Wiley & Sons I. Saint-Laurent: Les éditions du nouveau pédagogique Inc., 2001, p. 576-596.
228. **Tortora GJ and Grabowski SR.** Le système urinaire. In: Principes d'anatomie et de physiologie, edited by John Wiley & Sons I. Saint-Laurent: Les éditions du nouveau pédagogique Inc., 2001, p. 971-1015.

229. **Tortora GJ and Grabowski SR.** Système cardiovasculaire : le coeur. In: *Principes d'anatomie et de physiologie*, edited by John Wiley & Sons I. Saint-Laurent: Les éditions du nouveau pédagogique Inc., 2001, p. 672-708.
230. **Tortora GJ and Grabowski SR.** Système cardiovasculaire: les vaisseaux sanguins et l'hémodynamique. In: *Principes d'anatomie et de physiologie*, edited by John Wiley & Sons I. Saint-Laurent: Les éditions du nouveau pédagogique Inc., 2001, p. 709-779.
231. **Tsai SY, Carlstedt-Duke J, Weigel NL, Dahlman K, Gustafsson JA, Tsai MJ and O'Malley BW.** Molecular interactions of steroid hormone receptor with its enhancer element: evidence for receptor dimer formation. *Cell* 55: 361-369, 1988.
232. **Tsybouleva N, Zhang L, Chen S, Patel R, Lutucuta S, Nemoto S, DeFreitas G, Entman M, Carabello BA, Roberts R and Marian AJ.** Aldosterone, through novel signaling proteins, is a fundamental molecular bridge between the genetic defect and the cardiac phenotype of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 109: 1284-1291, 2004.
233. **Tulchinsky D and Simmer HH.** Sources of plasma 17alpha-hydroxyprogesterone in human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 35: 799-808, 1972.
234. **van Oppen AC, Stigter RH and Bruinse HW.** Cardiac output in normal pregnancy: a critical review. *Obstet Gynecol* 87: 310-318, 1996.
235. **Visser W and Wallenburg HC.** Central hemodynamic observations in untreated preeclamptic patients. *Hypertension* 17: 1072-1077, 1991.
236. **Wald H, Goldstein O, Asher C, Yagil Y and Garty H.** Aldosterone induction and epithelial distribution of CHIF. *Am J Physiol* 271: F322-F329, 1996.
237. **Ward K, Hata A, Jeunemaitre X, Helin C, Nelson L, Namikawa C, Farrington PF, Ogasawara M, Suzumori K, Tomoda S and .** A molecular variant of angiotensinogen associated with preeclampsia. *Nat Genet* 4: 59-61, 1993.
238. **Ward MR, Kanellakis P, Ramsey D, Funder J and Bobik A.** Eplerenone suppresses constrictive remodeling and collagen accumulation after angioplasty in porcine coronary arteries. *Circulation* 104: 467-472, 2001.
239. **Weiner CP, Lizasoain I, Baylis SA, Knowles RG, Charles IG and Moncada S.** Induction of calcium-dependent nitric oxide synthases by sex hormones. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91: 5212-5216, 1994.
240. **Whipp GT, Coghlan JP, Shulkes AA, Skinner SL and Wintour EM.** Regulation of aldosterone in the rat. Effect of oestrous cycle, pregnancy, and sodium status. *Aust J Exp Biol Med Sci* 56: 545-551, 1978.
241. **Whorwood CB, Ricketts ML and Stewart PM.** Epithelial cell localization of type 2 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase in rat and human colon. *Endocrinology* 135: 2533-2541, 1994.
242. **Wilson RC, Harbison MD, Krozowski ZS, Funder JW, Shackleton CH, Hanauske-Abel HM, Wei JQ, Hertecant J, Moran A, Neiberger RE and .** Several homozygous mutations in the gene for 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in patients with apparent mineralocorticoid excess. *J Clin Endocrinol Metab* 80: 3145-3150, 1995.
243. **Wilson RC, Krozowski ZS, Li K, Obeyesekere VR, Razzaghy-Azar M, Harbison MD, Wei JQ, Shackleton CH, Funder JW and New MI.** A mutation in the HSD11B2 gene in a family with apparent mineralocorticoid excess. *J Clin Endocrinol Metab* 80: 2263-2266, 1995.
244. **Winkel CA, Casey ML, Simpson ER and MacDonald PC.** Deoxycorticosterone biosynthesis from progesterone in kidney tissue of the human fetus. *J Clin Endocrinol Metab* 53: 10-15, 1981.

245. **Winkel CA, Simpson ER, Milewich L and MacDonald PC.** Deoxycorticosterone biosynthesis in human kidney: potential for formation of a potent mineralocorticosteroid in its site of action. *Proc Natl Acad Sci U S A* 77: 7069-7073, 1980.
246. **Wulff P, Vallon V, Huang DY, Volkl H, Yu F, Richter K, Jansen M, Schlunz M, Klingel K, Loffing J, Kauselmann G, Bosl MR, Lang F and Kuhl D.** Impaired renal Na(+) retention in the sgk1-knockout mouse. *J Clin Invest* 110: 1263-1268, 2002.
247. **Young M, Head G and Funder J.** Determinants of cardiac fibrosis in experimental hypermineralocorticoid states. *Am J Physiol* 269: E657-E662, 1995.
248. **Young MJ, Moussa L, Dilley R and Funder JW.** Early inflammatory responses in experimental cardiac hypertrophy and fibrosis: effects of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase inactivation. *Endocrinology* 144: 1121-1125, 2003.

6. REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier ma famille et amis. Sans leur support et encouragement tout au long de mon cheminement scolaire, je n'y serais pas arrivée. Un merci tout spécial à Maxime, pour son soutien, son écoute et sa compréhension dans les moments plus difficiles. Il m'a souvent motivée lors de mes nombreux découragements.

Un merci tout spécial à Michèle Brochu, ma directrice de recherche, qui m'a accueillie dans son laboratoire et m'a fait confiance. Elle est toujours présente pour m'écouter, me remonter le moral et pour me transmettre son optimisme.

Je veux également remercier mes collègues et amis du laboratoire, pour toute l'aide apportée, les folies et les fous rires : Annie, Benoit, Karine, Marie-Eve, Mathieu, Mylène, Pascale, Pierre-André et Rébecca.

Finalement, merci aux évaluateurs pour leurs suggestions.